



Etude de la mesure en ligne de l'activité $\beta+$ induite lors des traitements d'hadronthérapie, en vue de leur contrôle balistique

Loïc Lestand

► To cite this version:

Loïc Lestand. Etude de la mesure en ligne de l'activité $\beta+$ induite lors des traitements d'hadronthérapie, en vue de leur contrôle balistique. Médecine humaine et pathologie. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2012. Français. NNT: 2012CLF22268 . tel-00785229v2

HAL Id: tel-00785229

<https://theses.hal.science/tel-00785229v2>

Submitted on 14 May 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre : 2268

N° EDSF : 724

UNIVERSITÉ CLERMONT FERRAND II - BLAISE PASCAL
U.F.R Sciences et Technologies

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES

THESE

présentée pour obtenir le grade de
DOCTEUR D'UNIVERSITÉ
(SPÉCIALITÉ : PHYSIQUE CORPUSCULAIRE)

par

Loïc LESTAND

Master Physique Médicale

ETUDE DE LA MESURE EN LIGNE DE L'ACTIVITÉ β^+
INDUITE LORS DES TRAITEMENTS D'HADRONTHÉRAPIE,
EN VUE DE LEUR CONTRÔLE BALISTIQUE

Thèse soutenue publiquement le 24 septembre 2012, devant la commission d'examen :

M. Jacques BALOSSO
M. Gérard MONTAROU
M. Paul FORCE
Mme. Irène BUVAT
M. Daniel CUSSOL
M. Fabio SAULI
M. Etienne TESTA
M. Régis FERRAND
M. Patrick LE DÛ

Président
Directeur de thèse
Codirecteur de thèse
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Invité
Invité

*La science irait à sa perte si (comme le sport)
elle plaçait la compétition au dessus de tout, et si
elle clarifiait les règles de cette compétition en se
confinant à l'intérieur de spécialités étroitement
définies. Les rares savants qui ont choisi d'être
nomades sont essentiels au bien-être des disciplines
établies.*

Benoît Mandelbrot

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma gratitude à Gérard Montarou, mon directeur de thèse. Merci de m'avoir accueilli au sein de votre équipe, de m'avoir fait confiance et d'avoir été d'un indéfectible soutien tout au long de ces trois années. Je suis très touché que vous me donniez l'occasion de continuer à collaborer avec vous deux années supplémentaires, que j'espère fructueuses.

Je remercie très sincèrement Paul Force pour tout le temps que tu m'as consacré, tous tes bons conseils, tous tes encouragements. Tu as su transmettre avec sagesse ton savoir que j'espère à mon tour pouvoir partager, après ton départ en retraite.

Merci à Alain Baldit et à Alain Falvard, directeurs du LPC, de m'avoir accueilli dans le laboratoire.

Un grand merci à Irène Buvat et Daniel Cussol d'avoir accepté d'évaluer ce travail, surtout en cette période estivale. Merci à Jacques Balosso, Etienne Testa, Fabio Sauli d'avoir accepté d'être examinateurs. Merci à Régis Ferrand d'avoir répondu à notre invitation.

Baptiste, je ne sais comment te remercier pour ton soutien et ton écoute. Tu as toujours su trouver les mots justes pour m'encourager. Merci pour nos innombrables conversations ; elles m'ont permis de prendre du recul et ont contribué à structurer l'intégralité de ce travail. Merci pour les coups de mains divers et variés et pour tous les autres moments sympathiques partagés autour d'une bonne table !

Ce travail n'aurait sans doute pas vu le jour sans la précieuse collaboration des services techniques. Merci à Christophe Insa pour ta bonne humeur, ton humour et ton perfectionnisme. Merci à Daniel Lambert ; partir en manip avec toi fût très sympathique ! Merci d'avoir pris le temps de répondre à toutes mes questions techniques avec patience et pertinence.

C'est grâce à la patience, la spontanéité et la gentillesse de Ludovic de Marzi et d'Annalisa Patriarca que les manip réalisées au CPO se sont déroulées sans anicroche. Merci pour votre dévouement et votre curiosité qui nous ont permis de mener à bien notre programme expérimental.

Merci à Charlotte Robert d'avoir supporté mes coups de téléphone intenpestifs ! Travailler avec toi fût très sympathique. Merci pour ta disponibilité et ta promptitude.

Je remercie également toute l'équipe gravitation du LPC. Philippe, Régis, Nicoleta, Fabrice, Perrine, j'ai découvert grâce à vous les joies de la grimpe en extérieur ! J'espère que nous pourrons continuer à défier ensemble les lois de la gravité encore quelques temps... Merci à Xavier, mon compagnon de course à pied. Nous n'avons pas seulement usé le macadam ; merci pour tout ces temps de partage et de discussion.

Marie-Hélène, Laurie, Julie, Delphine, Oussama, Michael, mes compagnons de galère, merci pour votre amitié. Nous avons partagé le bon et le moins bon, sans

concession. Je vous en suis très reconnaissant. Pierre-Etienne, je garde un souvenir mémorable de notre périple à Valence. Merci d'avoir su m'écouter et me conseiller. Djamel, merci d'avoir su partager avec moi ton expérience et de m'avoir accompagné dans mes premiers pas de doctorant.

Voici une belle occasion de remercier mes parents. Votre soutien sans faille, vos encouragements et vos preuves d'amour m'ont aidé depuis toujours à garder les pieds sur terre et à rechercher l'objectivité. Merci d'avoir su m'écouter et d'avoir compris ce qui m'épouirai. Merci à Guillaume, Meumeu et Lalou, mes frères et soeurs. Merci pour votre complicité, pour nos conversations qui ont été très précieuses au plein coeur de la tempête. Vous avez su être une bouffée d'oxygène lorsque j'étouffais. Je souhaite avoir l'occasion un jour de pouvoir vous témoigner d'autant de diligence fraternelle. Merci à Fred, Alain, Micka, PA, Blaise et William pour votre enthousiasme et vos encouragements.

Enfin, je tiens à remercier Marjo, ma future épouse, qui a inlassablement supporté les hauts et les bas sans jamais s'offusquer. Merci d'avoir été là, telle une présence infatigable et d'avoir su être mon co-pilote durant cette période exigeante. Merci d'avoir su me comprendre et comprendre les enjeux de ce travail. Merci d'avoir relu ce manuscrit, de m'avoir encouragé et de m'avoir permis de prendre du recul sur les choses. Puissais-je faire preuve à mon tour d'autant d'abnégation et de patience.

Table des matières

Introduction	1
1 Introduction à l'hadronthérapie	5
1.1 Quelques concepts de la radiothérapie conformationnelle	6
1.1.1 L'identification et la délinéation des volumes	6
1.1.2 La balistique du traitement	8
1.1.2.1 La balistique intrinsèque	9
1.1.2.2 La balistique extrinsèque	14
1.2 Techniques de radiothérapie conformationnelle	16
1.2.1 Modulation d'intensité	16
1.2.2 La radiothérapie guidée par l'image	18
1.2.3 La stéréotaxie	19
1.2.4 Quelques réflexions sur la radiothérapie conformationnelle	21
1.3 L'hadronthérapie	21
1.3.1 Propriétés balistiques	22
1.3.2 L'hadronthérapie conformationnelle passive	23
1.3.3 L'hadronthérapie active par faisceaux guidés avec modulation d'intensité	24
1.3.4 L'hadronthérapie aujourd'hui	26
1.4 La pratique clinique de l'hadronthérapie	26
1.4.1 Utilisation des protons	26
1.4.2 Utilisation clinique des ions carbone	28
1.4.3 Essais cliniques	30
2 Aspects fondamentaux de l'hadronthérapie	33
2.1 Les interactions électromagnétiques	33
2.1.1 La notion de pouvoir d'arrêt	33
2.1.2 Evolution du pouvoir d'arrêt en fonction de l'énergie cinétique du projectile	36
2.1.3 Evolution du pouvoir d'arrêt en fonction du parcours du projectile	37
2.1.4 Pouvoir d'arrêt, transfert d'énergie linéique et densité d'ionisation	39
2.2 Les interactions nucléaires	41
2.2.1 Approche didactique des réactions nucléaires	41
2.2.2 Les mécanismes des collisions nucléaires	43
2.2.3 La Dynamique Moléculaire Quantique	45
2.2.4 La cascade binaire	47
2.2.5 Formation des fragments	48
2.2.6 Mécanismes de désexcitation	48

2.2.6.1	Le Fermi break-up	49
2.2.6.2	L'évaporation	50
2.2.6.3	Emission de photons γ	51
2.3	Les propriétés balistiques et biologiques des faisceaux de hadrons . .	52
2.3.1	Propriétés balistiques	52
2.3.2	Propriétés biologiques	53
2.3.3	Bilan : protons vs ions carbone	56
3	Contrôle qualité des traitements de radiothérapie	59
3.1	La qualité au sens de la radiothérapie externe	59
3.1.1	Les sources d'incertitudes en radiothérapie externe	61
3.1.2	L'assurance qualité	61
3.1.3	La hiérarchie des procédures de contrôle	62
3.2	Le contrôle en cours d'irradiation	63
3.2.1	Le contrôle qualité du positionnement	63
3.2.2	La dosimétrie <i>in-vivo</i>	65
3.3	Application à l'hadronthérapie	65
3.3.1	Une stratégie déjà éprouvée en routine : la Tomographie par Emission de Positons	67
3.3.1.1	La TEP en ligne	70
3.3.1.2	La TEP en salle	75
3.3.1.3	La TEP hors salle	75
3.3.1.4	Comparaison de ces trois stratégies	76
3.3.2	Les autres stratégies à l'étude	77
3.4	Définition du problème et méthodologie	80
4	Simulations Monte Carlo avec GEANT4	85
4.1	Introduction à GEANT4	85
4.2	Implémentation des modèles hadroniques	87
4.2.1	La dynamique moléculaire quantique	87
4.2.1.1	Calcul du paramètre d'impact de la collision	88
4.2.1.2	Initialisation de l'espace des phases	88
4.2.1.3	Evolution temporelle	89
4.2.1.4	Collision binaire et restauration du principe d'ex- clusion de Pauli	89
4.2.1.5	Formation des fragments	89
4.2.2	La cascade binaire	89
4.2.2.1	Collision nucléon-noyau	90
4.2.2.2	Collision noyau-noyau	90
4.2.2.3	Propagation de la cascade : Propagate()	91
4.2.2.4	Pré-équilibre : DeExcite(A,Z,E*)	91
4.2.3	La désexcitation	91
4.2.3.1	Le Fermi Break-up	92
4.2.3.2	L'évaporation	92

4.2.3.3	L'émission de photons	93
4.3	Evaluation des modèles hadroniques	94
4.3.1	Description de la <i>physics list</i>	94
4.3.1.1	<i>Physics list</i> électromagnétique	94
4.3.1.2	<i>Physics list</i> hadronique	95
4.3.2	Etude des collisions induites par ions carbone	96
4.3.2.1	Taux de production intégrés des émetteurs β^+	97
4.3.2.2	Taux de production des émetteurs β^+ en fonction de la profondeur	97
4.3.2.3	Taux de comptage en γ prompts	108
4.3.3	Etude des collisions induites par protons	115
4.3.3.1	Taux de production intégrés	116
4.3.3.2	Taux de production en fonction de la profondeur	117
5	Simulations et reconstruction dans le cas d'un prototype de mesure en ligne de l'activité β^+	121
5.1	Description du détecteur	121
5.2	Calcul des paramètres d'irradiation	123
5.2.1	Principe du calcul d'un pic de Bragg étalé	124
5.2.2	Irradiation par ions carbone	126
5.2.3	Irradiation par protons	128
5.3	Simulation des données acquises par le détecteur	130
5.3.1	Suivi des particules dans le détecteur	130
5.3.2	Irradiation par ions carbone	131
5.3.3	Irradiation par protons	134
5.3.4	Bilan	136
5.4	Méthodes de reconstruction des données	138
5.4.1	Méthode avec utilisation directe du temps de vol (d-TOF)	139
5.4.1.1	Distribution centrée	141
5.4.1.2	Distribution décentrée	143
5.4.2	Méthode du point d'approche minimale	144
5.4.2.1	Distribution cylindrique centrée	145
5.4.2.2	Distribution cylindrique décentrée	147
5.5	Applications aux données simulées	149
5.5.1	Irradiation par ions carbone	151
5.5.2	Irradiation par protons	158
6	Expériences réalisées et résultats	165
6.1	Description de projets de détecteur pour la mesure en ligne d'émet- teurs de positon en hadronthérapie	165
6.1.1	Bloc détecteur	166
6.1.2	Trigger	169
6.1.3	L'acquisition	173
6.2	Expérience réalisée au GANIL	176

6.2.1	Description de la configuration expérimentale	176
6.2.2	Analyse des échelles	177
6.2.3	Analyse des données	180
6.2.3.1	Analyse en forme : principe et utilisation	180
6.2.3.2	Analyse des évènements acquis pendant la décroissance	184
6.2.3.3	Analyse des évènements acquis pendant l'activation	185
6.3	Expérience réalisée au CPO	190
6.3.1	Description de la configuration expérimentale	190
6.3.2	Analyse des échelles	191
6.3.3	Analyse des données	193
6.3.3.1	Analyse en forme	193
6.3.3.2	Analyse des évènements acquis pendant la décroissance	195
6.3.3.3	Analyse des évènements acquis pendant l'activation	197
6.4	Bilan	200
Conclusion et perspectives		203
Annexe		207
Bibliographie		209

Table des figures

1.1	Exemple de volumes contourés dans le cadre d'un traitement de cancer de la prostate. Le PTV est contouré en rouge, les autres organes contourés sont dits à risques. Il s'agit des têtes fémorales (en bleu), du rectum (en jaune) et de la vessie (en magenta).	7
1.2	Exemple de fusion TEP/TDM (en haut) et TEP/IRM (en bas) d'une coupe cérébrale présentant un glioblastome multiforme. Le traceur utilisé pour l'image TEP est du ^{11}C -MET, méthionine (acide aminé) marqué au ^{11}C . De nombreuses tumeurs cérébrales présentent une surexpression des transporteurs des acides aminés, ce qui fait du ^{11}C -MET un marqueur spécifique du métabolisme des tumeurs cérébrales.	8
1.3	Exemple d'histogramme de répartition volume versus dose pour un plan de traitement donné.	9
1.4	Principe de l'effet photo-électrique. Un photon est absorbé par le cortège électronique de l'atome cible qui transfère, à l'énergie de liaison de l'électron près, toute son énergie cinétique.	9
1.5	Absorption d'un photon par un atome. Le photo-électron est émis avec une énergie cinétique $E_{pe} = h\nu - \mathcal{W}$, avec $\mathcal{W} = E_{\infty} - E_1$	10
1.6	Principe de la diffusion Compton : le photon diffuse de manière élastique avec un électron du cortège électronique atomique.	10
1.7	Principe de la création de paires : une paire électron/positon se matérialise lorsque l'énergie cinétique du photon, au voisinage du noyau, est supérieure ou égale à 1,022 MeV.	11
1.8	Courbe de rendement en profondeur simulée avec GEANT4 pour un faisceau de photons de 3 MeV dans du PMMA. La dose totale est la résultante d'une contribution primaire (en rouge) et d'une contribution secondaire (en bleu).	12
1.9	Courbes de rendement en profondeur mesurées sur un accélérateur linéaire délivrant des faisceaux de 6 MV et de 18 MV.	13
1.10	Courbes de rendement en profondeur simulées avec GEANT4. La résultante est une distribution uniforme issue de la superposition de deux incidences différentes.	14
1.11	Vue schématique de la tête d'un accélérateur linéaire.	15
1.12	Synoptique d'un accélérateur linéaire utilisé en radiothérapie.	16
1.13	Exemple de collimateur multilames (MLC) utilisé en radiothérapie conformationnelle.	16
1.14	Principe de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité. L'intensité est modulée afin d'irradier la tumeur dans son ensemble ¹	17

1.15	Distribution de dose pour des traitements de tumeurs de la sphère aéro-digestive supérieure : (a) traitement de radiothérapie conformationnelle classique (RTC), (b) traitement de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI).	17
1.16	Distribution de dose pour des traitements de tumeurs de la sphère aéro-digestive supérieure : (a) modulation statique, (b) modulation dynamique.	18
1.17	Principe de la stéréotaxie : un cadre de référence définit un système de coordonnées intrinsèques au patient.	19
1.18	Stéréotaxie.	20
1.19	CyberKnife [®] .	20
1.20	Simulation avec le logiciel SRIM ([Ziegler et al.]) de la perte d'énergie en fonction de la profondeur, de protons de 208 MeV dans du PMMA.	23
1.21	Pic de Bragg étalé (SOBP) calculé dans de l'eau pour un faisceau d'ions carbone. Adapté de [Crespo, 2005].	23
1.22	Principe de la collimation passive. Le faisceau est conditionné par les différents étages afin d'irradier de manière homogène la tumeur, adapté de [Crespo, 2005].	24
1.23	Principe de la collimation active. Le faisceau est focalisé est asservi afin de balayer la tumeur pour l'irradier de manière homogène, adapté de [Crespo, 2005].	24
1.24	Plans de traitement d'une radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, d'une protonthérapie passive et d'une protonthérapie par modulation d'intensité dans le plan axial au niveau de la cochlée (en haut) et des lobes temporaux de la glande pituitaire (en bas). Le volume macroscopique est en rouge et le volume anatomo-clinique en jaune. Les plans de traitement des protonthérapies épargnent davantage les cochlées (en magenta plein), les lobes temporaux ainsi que la glande pituitaire (en rouge plein) (organes à risques). La modulation d'intensité par faisceaux de protons montre des degrés de conformation accrus par rapport à la technique passive, adapté de [MacDonald et al., 2008].	25
2.1	Description du système d'étude.	34
2.2	Pouvoirs d'arrêt électronique , nucléaire et total de particules α en fonction de leur énergie cinétique dans du PMMA. Données provenant de la base ASTAR (physics.nist.gov/PhysRefData/Star/text/ATAR.html).	37
2.3	dE/dx (simulées avec SRIM) en fonction du parcours des ions dans du PMMA pour des protons, des particules α et ions carbone.	38
2.4	Agrandissement des courbes de la figure 2.3 sur la profondeur du pic de Bragg.	38

2.5	Dispersion des ions en fonction de la profondeur dans du PMMA, simulé avec GEANT4 : (a) protons de 208 MeV (b) ions carbone de 4740 MeV.	39
2.6	Traces simulées avec Geant4 d'un proton de 65 MeV et d'un ion carbone de 75 MeV.u ⁻¹ dans du PMMA. Les ions primaires sont émis de gauche à droite et les points noirs indiquent les lieux d'ionisation.	41
2.7	Taux de production des particules secondaires obtenus par simulation GEANT4, issues des réactions de fragmentation d'un faisceau de ¹² C de 163 MeV.u ⁻¹ en interaction avec une cible faite en matériau équivalent à du tissu mou. La courbe noire indique la dose déposée en fonction de la profondeur.	42
2.8	Profil de dose simulé avec GEANT4 pour un faisceau d'ions ¹² C de 163 MeV.u ⁻¹ en interaction avec un matériau équivalent à du tissu mou.	43
2.9	Les différents mécanismes de collision en fonction de l'énergie et du paramètre d'impact. A faible énergie, on distingue le mécanisme de fusion (à faible valeur de <i>b</i>) du mécanisme de collision profondément inélastique (PI, à grande valeur de <i>b</i>). A plus haute énergie, on distingue le mécanisme d'explosion (à faible valeur de <i>b</i>) du mécanisme dit de "participant-spectateur" (PS, à grande valeur de <i>b</i>), inspiré de [Suraud, 1998].	44
2.10	Cascade binaire : collisions binaires entre nucléons cibles et projectile.	47
2.11	Mécanismes de transitions radiatives nucléaires : transitions directes S ₃ vers S ₀ ou cascades S ₃ vers S ₂ puis S ₂ vers S ₀	52
2.12	Comparaison entre un plan de traitement de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité et un plan de traitement d'IMPT (protons) pour le traitement d'un carcinome du nasopharynx [Taheri-Kadkhoda et al., 2008].	53
2.13	Définition de l'Effet Biologique Relatif (EBR), adaptée de [Coliaux, 2009].	54
2.14	Evolution de l'EBR en fonction du TEL des particules. Exemple des cellules rénales humaines T1-g pour 80 % de survie cellulaire, adaptée de [Tubiana et al., 2008].	55
2.15	Evolution de la dose biologique et de l'EBR pour un SOBP, adapté de [Crespo, 2005].	56
2.16	Synthèse des propriétés balistiques et biologiques des protons et des ions carbone. Courbes de Bragg simulées avec Geant4 v9.4 pour des protons et des ions carbone dans une cible d'eau.	56
3.1	Exemple des procédures suivies pour la mise en place des traitements de RCMI. Adapté de [Zefkili et al., 2004].	60
3.2	Principe de la dualité qualité-sécurité.	62

3.3	Exemple d'images obtenus par EPID. Il s'agit d'une superposition des volumes d'intérêts sur une DRR. Cela permet de détecter les éventuels décalages dus au positionnement ou au mouvement des organes internes.	64
3.4	Courbe de calibration des unités Hounsfield en parcours équivalents dans l'eau. Adapté de [Rinaldi et al., 2011]	66
3.5	Profils de dose simulés avec GEANT4 pour un faisceau d'ions carbone de 163 MeV.u ⁻¹ dans de l'eau. La courbe en trait plein est obtenue pour une densité de 1 g.cm ⁻³ et celle en pointillés pour une densité de 1,05 g.cm ⁻³ . Une variation de 5% de la densité induit des différences de parcours significatifs.	66
3.6	Distributions longitudinales de dose et d'émetteurs de positon, simulées avec GEANT4 pour un faisceau d'ions carbone de 200 MeV.u ⁻¹ dans une cible homogène de PMMA (courbes rouges) et dans une cible inhomogène d'eau et de PMMA (courbes bleues). Les courbes en trait plein font référence à la distribution de dose et les courbes en pointillés font référence à la distribution des isotopes émetteurs β^+	67
3.7	Distributions longitudinales de dose et d'émetteurs de positon, simulées avec GEANT4 pour un faisceau de protons de 160 MeV.u ⁻¹ dans une cible homogène de PMMA (courbes rouges) et dans une cible inhomogène d'eau et de PMMA (courbes bleues). Les courbes en trait plein font référence à la distribution de dose et les courbes en pointillés font référence à la distribution des isotopes émetteurs β^+	68
3.8	Etat de l'art de l'utilisation de la TEP comme modalité de contrôle des traitements d'hadronthérapie.	69
3.9	Chronologie de la mesure par TEP en ligne (rouge), TEP en salle (bleu) et TEP hors ligne (noir). Adapté de [Shakirin et al., 2011].	70
3.10	Photographies du système BASTEI implanté au GSI. Adapté de [Crespo, 2005].	71
3.11	Logique du contrôle dans le workflow clinique. Pour une dosimétrie donnée (figure de gauche), la distribution d'activité induite est simulée (figure au centre) et comparée à la distribution mesurée (figure de droite).	71
3.12	Géométrie du dispositif OpenPET. Adapté de [Yoshida et al., 2012].	72
3.13	Bonne coïncidence versus coïncidence parasite induite par les réactions nucléaires.	73
3.14	Principe de la TEP : une paire de photons d'annihilation détectés en coïncidence définit une ligne de réponse (Line of Response, LOR).	73
3.15	Principe de la TEP avec mesure de temps de vol : la mesure de la différence de temps de détection sur chaque cellule touchée permet de restreindre le lieu d'annihilation sur un segment de LOR.	74

3.16	Effet du métabolisme sur la distribution d'activité. L'activité métabolique des tissus entraîne une délocalisation de la distribution des émetteurs de positon. Adapté de Parodi et al. [2007].	75
3.17	Principe d'une caméra Compton à double diffuseur utilisable dans des conditions d'irradiation d'un patient dans le cadre d'un traitement par faisceau d'ions. Adapté de [Richard et al., 2011]	78
3.18	Principe d'une caméra collimatée. Avec la courtoisie de Cédric Ray.	79
3.19	Principe de la détection des protons secondaires. Adapté de [Henriquet, 2011]	80
3.20	Principe de la détection des protons secondaires [Jakubek et al., 2011]	80
3.21	Simulation GEANT4 de la distribution des γ prompts et des émetteurs β^+ dans un matériau équivalent tissu mou pour un pic de Bragg étalé obtenu pour un faisceau d'ions carbone dont l'énergie est comprise entre 128,6 et 163 MeV. ⁻¹	82
4.1	Implémentation de la cascade binaire dans GEANT4.	90
4.2	Première phase de la chaîne de désexcitation : seuls les modèles du Fermi break-up et d'évaporation sont invoqués	92
4.3	Seconde étape de la désexcitation : on procède uniquement à la désexcitation par émission de photons.	93
4.4	Taux de production relatif, i.e. r_{exp}/r_{simu} , dans du graphite et du polyéthylène, pour toutes les énergies considérées et pour différents modèles de voie d'entrée (QMD, BiC).	100
4.5	Taux de production relatif, i.e. r_{exp}/r_{simu} , dans de l'eau et du PMMA, pour toutes les énergies considérées et pour différents modèles de voie d'entrée (QMD, BiC).	101
4.6	Taux de production en fonction de la profondeur du ^{10}C , ^{11}C et ^{15}O , simulés avec GEANT4 et QMD comme modèle de voie d'entrée pour un faisceau d'ions carbone de 260 MeV.u ⁻¹ dans une cible de PMMA pour différentes sections efficaces (Kox, Tripathi, Shen).	102
4.7	Taux de production du ^{10}C et du ^{11}C pour $t=80 \text{ fm.c}^{-1}$ (a,b), $t=100 \text{ fm.c}^{-1}$ (c,d) et $t=200 \text{ fm.c}^{-1}$ (e,f).	105
4.8	Profils de production des radionucléides émetteurs de positon, toutes espèces confondues, dans une cible de graphite pour des faisceaux d'ions de 163 MeV.u ⁻¹ , 260 MeV.u ⁻¹ et 337 MeV.u ⁻¹ . Les profils sont normalisés par rapport à leur surface. Pour chaque énergie, on compare les profils expérimentaux à ceux simulés avec GEANT4 et les modèles QMD et de la cascade binaire.	106
4.9	Profils de production des radionucléides émetteurs de positon, toutes espèces confondues, dans une cible de polyéthylène pour des faisceaux d'ions de 163 MeV.u ⁻¹ , 260 MeV.u ⁻¹ et 337 MeV.u ⁻¹ . Les profils sont normalisés par rapport à leur surface. Pour chaque énergie, on compare les profils expérimentaux à ceux simulés avec GEANT4 et les modèles QMD et de la cascade binaire.	106

4.10	Profils de production des radionucléides émetteurs de positon, toutes espèces confondues, dans une cible de PMMA pour des faisceaux d'ions de 163 MeV.u^{-1} , 260 MeV.u^{-1} et 337 MeV.u^{-1} . Les profils sont normalisés par rapport à leur surface. Pour chaque énergie, on compare les profils expérimentaux à ceux simulés avec GEANT4 et les modèles QMD et de la cascade binaire.	107
4.11	Profils de production des radionucléides émetteurs de positon, toutes espèces confondues, dans une cible d'eau pour des faisceaux d'ions de 163 MeV.u^{-1} , 260 MeV.u^{-1} et 337 MeV.u^{-1} . Les profils sont normalisés par rapport à leur surface. Pour chaque énergie, on compare les profils expérimentaux à ceux simulés avec GEANT4 et les modèles QMD et de la cascade binaire.	107
4.12	Taux expérimental versus simulé (GEANT4 version 9.4). Expérience à 95 MeV/u^{-1} . Données partagées dans le cadre du groupe de travail WP6 d'ENVISION.	109
4.13	Implémentation des méthodes utilisées pour gérer la production de photons durant la phase de désexcitation dans GEANT4.	110
4.14	Influence du paramètre de compatibilité ΔE sur la production des γ prompts, simulée avec GEANT4 et QMD comme modèle de voie d'entrée des collisions noyau-noyau.	111
4.15	Taux de comptage en γ prompts en fonction de la profondeur pour un faisceau d'ions carbone de 95 MeV.u^{-1} dans une cible de PMMA. Comparaison entre les données expérimentales (WP6 ENVISION) et des simulations réalisées avec GEANT4 et QMD pour décrire les collisions noyau-noyau, pour différentes valeurs de ΔE	113
4.16	Taux de production de γ , protons et neutrons, simulés avec GEANT4 en utilisant QMD comme modèle de voie d'entrée. Les figures montrent l'influence des paramètres R_{coal} et L pour un temps de gel de la collision $t=100 \text{ fm.c}^{-1}$	114
4.17	Nature des ions impliqués dans la production de γ prompts pour des ions ^{12}C de 95 MeV.u^{-1} et 310 MeV.u^{-1} sur une cible PMMA (simulation GEANT4 avec QMD comme modèle de voie d'entrée des collisions noyau-noyau).	115
4.18	Taux de comptage en γ prompts en fonction de la profondeur pour un faisceau d'ions carbone de 310 MeV.u^{-1} dans une cible d'eau, pour différentes valeurs de ΔE	116
4.19	Taux de production dans du PMMA : pour des protons de 110 MeV , de 140 MeV et de 175 MeV . Profils expérimentaux issus de [Parodi et al., 2002]. Les simulations ont été réalisées avec GEANT4 et la cascade binaire comme modèle de voie d'entrée des collisions proton-noyau.	117
4.20	Sections efficaces des canaux principaux de production de ^{11}C et ^{15}O . Adapté de [Parodi et al., 2002].	118

4.21	Taux de production dans du PMMA pour des protons de 110 MeV, 140 MeV et 175 MeV respectivement. On compare les taux expérimentaux aux taux calculés conformément à l'équation 4.11. Profils expérimentaux issus de [Parodi et al., 2002]	119
5.1	Exemple d'agencement des blocs choisi pour les simulations dans la suite de ce chapitre.	122
5.2	Exemple de détecteur simulé avec GEANT4 : 4 couronnes incomplètes de 10 cm de rayon pour un total de 15 cm de champ de vue axial. Les blocs sont composés de 64 cristaux de BGO de $4 \times 4 \times 30$ mm ³	123
5.3	Description de la configuration d'irradiation.	124
5.4	Pic de Bragg étalé : l'aire du rectangle rouge est l'énergie correspondante à la dose physique que l'on souhaite déposer dans la tumeur. Dans ce cas précis, il s'agit de l'énergie équivalente à 2 Gy physiques.	124
5.5	Pic de Bragg étalé associé à une dose physique d'environ 2 Gy pour un faisceau d'ions carbone, selon le découpage résumé dans le tableau 5.3. Les courbes rouges représentent les pics de Bragg de chacun des faisceaux et la courbe noire est la résultante.	128
5.6	Pic de Bragg étalé résultant associé à une dose physique d'environ 2 Gy pour un faisceau de protons. Les courbes rouges représentent les pics de Bragg de chacun des faisceaux et la courbe noire est la résultante.	130
5.7	Spectres de dépôt d'énergie déposée par bloc correspondant à la phase d'activation (a) et à la phase de décroissance (b) dans le cas de l'irradiation de la tumeur fictive par ions carbone.	131
5.8	Spectre bidimensionnel de l'énergie déposée en fonction de la phase de la RF, relativement à l'activation de la cible.	133
5.9	Spectres de dépôt d'énergie : contribution totale (courbe rouge) et contribution des événements hors déversement (courbe bleue).	134
5.10	Spectres de dépôt d'énergie correspondant à la phase d'activation (a) et à la phase de décroissance (b) relatifs à la configuration d'irradiation par protons.	135
5.11	Spectre bidimensionnel de l'énergie déposée en fonction de la phase de la RF, relativement à l'activation de la cible	136
5.12	Spectres de dépôt d'énergie : contribution totale (courbe rouge) et contribution des événements hors déversement (courbe bleue).	137
5.13	Lors de la mesure TEP, on construit des plans de projection par mesure des coïncidences. Les zones bleues représentent les histogrammes cumulés dans chacun des plans de projection.	138
5.14	La rétroprojection filtrée des différents plans permet de remonter à la distribution d'activité d'origine.	139
5.15	Schéma de principe de la reconstruction par temps de vol	139

5.16	Distribution induite par un faisceau d'ions carbone de 168 MeV.u^{-1} dans un matériau équivalent à du tissu mou pour un faisceau centré.	141
5.17	Distribution induite par un faisceau d'ions carbone de 168 MeV.u^{-1} dans un matériau équivalent à du tissu mou pour un faisceau décentré.	141
5.18	Coordonnées des lieux d'annihilation reconstruites selon l'algorithme d-TOF en comparaison à celles de la distribution théorique dans le cas d'une distribution cylindrique centrée. L'effet de la résolution temporelle est présenté pour différentes valeurs : idéale (0 ps), 200 ps et 500 ps.	142
5.19	Coordonnées des lieux d'annihilation reconstruites selon l'algorithme d-TOF en comparaison à celles de la distribution théorique dans le cas d'une distribution cylindrique décentrée.	143
5.20	Principe du calcul géométrique, on cherche le point tel que la distance \mathcal{R} soit la plus petite.	145
5.21	Distribution longitudinale reconstruite des radionucléides émetteurs de positon par la méthode du point d'approche minimale en comparaison à la distribution théorique dans le cas d'une distribution étroite et centrée.	146
5.22	Lieux d'annihilation reconstruits par la méthode du point d'approche minimale par rapport aux lieux théoriques pour une distribution large de 10 mm de rayon et centrée.	146
5.23	Lieux d'annihilation reconstruits selon la méthode du point d'approche minimale par rapport aux lieux théoriques pour une distribution large de 10 mm de rayon et décentrée de 10 mm en x et en y .	147
5.24	Lieux d'annihilation reconstruits selon la méthode du point d'approche minimale incluant le calcul de recentrage ($n=100$), pour un détecteur complet, par rapport aux lieux théoriques pour le cas d'une distribution large de 10 mm de rayon, et décentrée de 10 mm en x et en y .	149
5.25	Lieux d'annihilation reconstruits selon la méthode du point d'approche minimale incluant le calcul de recentrage, pour un détecteur incomplet, par rapport aux lieux théoriques pour le cas d'une distribution large de 10 mm de rayon, et décentrée de 10 mm en x et en y .	150
5.26	Distribution longitudinale des lieux d'annihilation relatives à la décroissance. La courbe rouge est la distribution théorique, obtenue à partir des profils cumulés à chaque pas en énergie, pour un temps infini. La courbe bleue présente le profil reconstruit à partir des données de décroissance.	151
5.27	Phase d'activation par ions carbone : (a) activité de la cible, (b) distributions longitudinales résultantes cumulées sur les 50 s d'irradiation.	152

5.28	Distribution longitudinale reconstruite à partir des données relatives à la phase d'activation.	153
5.29	Distributions longitudinales reconstruites à partir des données relatives à l'activation. La courbe bleue montre le profil reconstruit relatif aux données brutes. La courbe verte présente le spectre des lieux reconstruits après avoir coupé toutes les coïncidences synchrones au déversement des ions. Enfin, la courbe orange montre la distribution reconstruite des données synchrones au faisceau, anti-coupage sur le bruit prompt.	153
5.30	Principe de la réjection géométrique : les lignes de réponse qui n'intersectent pas le cylindre représentant la section droite du faisceau (en bleu) sont rejetées.	154
5.31	Distributions longitudinales reconstruites à partir des données relatives à l'activation. La courbe bleue montre le profil reconstruit relatif aux données brutes. La courbe verte présente le spectre des lieux reconstruits après avoir coupé toutes les coïncidences dont les lignes de réponse n'intersectent pas le cylindre définissant le faisceau. Enfin, la courbe orange montre la distribution des données relatives aux lignes de réponse qui n'intersectent pas le cylindre définissant le faisceau.	155
5.32	Distributions longitudinales reconstruites des données relatives à l'activation.	156
5.33	Evolution du taux brut de comptage en coïncidence en fonction du temps, pour différentes coupures (temporelle et géométrique).	157
5.34	Distributions longitudinales des émetteurs de positons reconstruites, à partir des données d'activation et pour différents temps d'acquisition.	157
5.35	Profils longitudinaux de la distribution des émetteurs de positon pour les données relatives à la décroissance. La courbe rouge est la distribution injectée alors que la courbe bleue présente le profil reconstruit à partir des données de décroissance.	159
5.36	Phase d'activation par protons : (a) activité de la cible, (b) distributions longitudinales résultantes cumulées sur les 50 s d'irradiation.	159
5.37	Profil longitudinal reconstruit à partir des données relatives à la phase d'activation.	160
5.38	Distributions longitudinales reconstruites à partir des données relatives à l'activation. La courbe bleue montre le profil reconstruit relatif aux données brutes. La courbe verte présente le spectre des lieux reconstruits après avoir coupé toutes les coïncidences synchrones au faisceau. Enfin, la courbe orange montre la distribution reconstruite des données synchrones au faisceau.	160

5.39	Distributions longitudinales reconstruites à partir des données relatives à l'activation. La courbe bleue montre le profil reconstruit relatif aux données brutes. La courbe verte présente le spectre des lieux reconstruits après avoir coupé toutes les coïncidences dont les lignes de réponse n'intersectent pas le cylindre définissant le faisceau. Enfin, la courbe orange montre la distribution des données rejetées par cette coupure géométrique.	161
5.40	Evolution du taux de comptage en coïncidence en fonction du temps, pour différentes coupures (temporelle et géométrique).	162
5.41	Comparaison en forme du profil théorique (courbe bleue) avec ceux reconstruits à partir des données d'activation, étant donnée la coupure sur le déversement des ions (courbe rouge) et celle sur l'étalement de la distribution des lieux reconstruits dans le plan transverse à la direction d'incidence (courbe verte).	163
5.42	Profils longitudinaux de la distribution des émetteurs de positons pour les données relatives à l'activation, pour différents temps d'acquisition.	163
6.1	Synoptique du démonstrateur	167
6.2	Cristal de LYSO de $4 \times 4 \times 22 \text{ mm}^3$ couplé à une APD S8664-55 (Hamamatsu)	167
6.3	Variation du gain en fonction de la tension de polarisation à température ambiante des APD S8664-55 de Hamamatsu. Adapté de [Kataokaa et al., 2005].	168
6.4	Carte électronique frontale dédiée à la pré-amplification et à la mise en forme des signaux analogiques provenant des APD.	169
6.5	Signal analogique à la sortie des APD visualisé à l'oscilloscope. Le temps de montée du signal issu du photodétecteur est ralenti par la mise en forme du signal ($\sim 50 \text{ ns}$ au lieu de $\sim 2 \text{ ns}$).	169
6.6	Description mécanique d'un bloc détecteur	170
6.7	Dispositif utilisé à la fois au GANIL et au CPO : les deux blocs sont disposés en vis-à-vis sur une table de translation munie d'un rail central de translation permettant d'ajuster la position de la cible par rapport aux blocs.	171
6.8	Synoptique du discriminateur utilisé dans la logique de déclenchement	171
6.9	Concept de walk associé à un discriminateur à seuil.	172
6.10	Synoptique de la logique de déclenchement. Si τ , la largeur du recouvrement des créniaux issus des blocs 1 et 2, est inférieure ou égale à $\tau_1 + \tau_2$, un signal logique est généré.	172
6.11	Concept du discriminateur à fraction constante	173
6.12	Structure du fichier échelle de chacun des deux modules	175
6.13	Description du dispositif expérimental utilisé au GANIL.	176

6.14	Film GAFCHROMIC [®] placé en amont de la cible, irradié puis numérisé pour obtenir les profils du faisceau dans les deux directions x et y .	177
6.15	Taux de comptage d'évènements simples en fonction du temps	178
6.16	Taux de comptage des triggers des coïncidences en fonction du temps	179
6.17	Impulsion standard.	180
6.18	Spectres bidimensionnels de l'énergie de chacune des impulsions en fonction du χ^2 calculés selon l'équation 6.2, relativement aux phases d'activation et de décroissance.	181
6.19	Exemple d'impulsions : (a) bonne impulsion, (b) impulsion saturée, (c) empilement et (d) mauvais timing.	182
6.20	Spectres en énergie sans coupure (courbes noires) et avec coupure en χ^2 (courbes bleues), relatifs aux phases d'activation et de décroissance.	183
6.21	Spectres en énergie relatifs à la phase de décroissance, pour toute multiplicité $\mu \geq 2$ et pour $\mu=2$.	184
6.22	Spectre de la différence des temps $\tau = t_1 - t_2$.	185
6.23	Spectre en énergie relatif à la phase d'activation pour une coupure en χ^2 , telle que $\chi^2 < 0,01$.	186
6.24	Spectre bidimensionnel de la multiplicité μ en fonction de la différence entre la phase de la RF et la moyenne des temps t_1 et t_2 , t pour la phase d'activation.	186
6.25	Spectre bidimensionnel de l'énergie cédée dans chacun des cristaux en fonction de la différence entre la phase de la RF et la moyenne des temps t_1 et t_2 , pour $\mu = 2$, relatif à la phase d'activation.	187
6.26	Spectres en énergie des évènements : synchrones (courbe noire), asynchrones (courbe rouge) et de référence (courbe bleu).	188
6.27	Dispersion des évènements acquis par rapport à la phase de la RF pour trois lots d'évènements : la courbe noire fait référence aux évènements après coupure en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$), la courbe rouge aux évènements associés à une multiplicité égale à deux et la courbe verte aux évènements associés à une multiplicité égale à deux (incluant la coupure en χ^2), après coupures en χ^2 , énergie et en τ conformément au tableau 6.11.	189
6.28	Configuration de l'expérience réalisée au CPO	190
6.29	Taux de comptage d'évènements simples en fonction du temps.	192
6.30	Taux de comptage en coïncidence en fonction du temps. Les taux bruts sont donnés par les échelles.	193
6.31	Spectres bidimensionnels de l'énergie de chacune des impulsions en fonction du χ^2 calculés selon l'équation 6.2, relativement aux phases d'activation et de décroissance.	194
6.32	Spectres en énergie sans coupure (courbes noires) et avec coupure en χ^2 (courbes bleues) relativement aux phases d'activation et de décroissance.	195

6.33	Spectres en énergie avec coupure en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$) (courbe noire) et avec coupure en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$), multiplicité ($\mu = 2$) et temps ($\tau \in [-7 \text{ ns} ; 7 \text{ ns}]$) (courbe rouge) relativement à la phase de décroissance.	196
6.34	Spectre des temps $\tau = t_1 - t_2$ pour $\mu=2$	197
6.35	Spectre en énergie avec coupure en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$) (courbe noire) et avec coupure en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$), multiplicité ($\mu = 2$) et temps ($\tau \in [-7 \text{ ns} ; 7 \text{ ns}]$) (courbe rouge) relativement à la phase d'activation.	198
6.36	Spectres de la différence des temps $\tau = t_1 - t_2$ pour $\mu = 2$ relatif à la phase d'activation : $\chi^2 < 0,01$ (courbe noire), $\chi^2 < 0,01$ et $E \in [400 \text{ keV} ; 600 \text{ keV}]$ (courbe rouge).	198
6.37	Spectres en énergie : énergie déposée pour la phase d'activation après coupures en χ^2 , multiplicité et en temps, ($\chi^2 < 0,01$, $\mu = 2$, $\tau \in [-7 \text{ ns} ; 7 \text{ ns}]$) (courbe rouge), spectre de référence pour la phase de décroissance (courbe bleue).	199
6.38	Spectre bidimensionnel de l'énergie cédée dans chacun des cristaux en fonction de la différence entre la phase de la RF et la moyenne des temps t_1 et t_2 , au cours de la phase d'activation.	200
6.39	Quelques spectres bruts en énergie.	207
6.40	Quelques spectres en énergie corrigés.	208

Liste des tableaux

1.1	Variation de la profondeur de maximum de dose en fonction de l'énergie des photons, adapté de [Podgorsak, 2003].	14
1.2	Etat des lieux de la pratique de l'hadronthérapie dans le monde. Données centralisées par PTCOG (http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html).	27
1.3	Histologie et modalité de traitement des 150 patients traités au GSI entre 1997 et 2002, adapté de [Schulz-Ertner et al., 2004].	29
2.1	Valeurs de TEL associées à divers types de rayonnements ionisants [Podgorsak, 2003].	40
3.1	Quelques exemples de fractionnement pratiqués au national institute of radiological sciences (NIRS) à Chiba au Japon [NIRS-ETOILE, 2009].	81
4.1	Implémentation de QMD dans GEANT4 version 9.4.	87
4.2	$\alpha, \beta, \gamma, \rho_0, L$ and E_{sym} parameters available in Geant4	89
4.3	Processus électromagnétiques implémentés dans la "physics list".	94
4.4	Sections efficaces totales de réactions implémentées.	95
4.5	Processus et modèles utilisés	96
4.6	Taux de production d'émetteurs β^+ . Comparaison entre taux expérimentaux (\mathcal{V}_{exp} [Parodi, 2004] et [Pshenichnov et al., 2006]) et simulés avec GEANT4 utilisant QMD comme modèle de voie d'entrée (\mathcal{V}_{sim}). $\epsilon_{\mathcal{V}_{sim}^{exp}}$ représente l'écart relatif systématique.	97
4.7	Taux de production des différents radionucléides émetteurs de positons, calculés à partir des profils expérimentaux à disposition.	98
4.8	Taux de production \mathcal{T}_1 et \mathcal{T}_2 relatives aux expériences à 259,5 MeV.u ⁻¹ et 260 MeV.u ⁻¹ respectivement. On peut constater un écart systématique entre les deux séries de données.	99
4.9	Description des matériaux utilisés prédéfinis par la base de données des matériaux de GEANT4.	99
4.10	Taux de production intégrés du ¹⁰ C, ¹¹ C et ¹⁵ O, simulés avec GEANT4 et QMD comme modèle de voie d'entrée des collision noyau-noyau pour un faisceau d'ions carbone de 260 MeV.u ⁻¹ dans une cible de PMMA pour différentes sections efficaces (Kox, Tripathi, Shen).	103
4.11	Modulation des paramètres L, t et R_{coal} de QMD, utilisés pour les simulations.	103
4.12	Taux de production de γ prompts en fonction du paramètre de compatibilité ΔE , simulés avec GEANT4 et QMD comme modèle de voie d'entrée des collisions noyau-noyau.	112

4.13	Taux de production de radionucléides émetteurs de positons induits par faisceaux de protons. Comparaison des taux expérimentaux (\mathcal{V}_{exp}) et simulés avec GEANT4 et la cascade binaire comme modèle de voie d'entrée des collisions proton-noyau (\mathcal{V}_{sim}). $\epsilon_{\mathcal{V}_{sim}^{exp}}$ désigne l'écart relatif entre simulation et expérience.	116
5.1	Propriétés du BGO	122
5.2	Caractéristiques du matériau équivalent à du tissu mou de la base de données de GEANT4	126
5.3	Caractéristiques du pic de Bragg étalé calculé pour une dose physique d'environ 2 Gy dans la tumeur fictive, pour une irradiation par faisceau d'ions carbone.	127
5.4	Paramètres de l'irradiation par faisceau d'ions carbone.	128
5.5	Caractéristiques du PMMA de la base de données de GEANT4	128
5.6	Caractéristiques du pic de Bragg étalé calculé pour une dose physique d'environ 2 Gy dans la tumeur fictive, pour une irradiation par faisceau de protons.	129
5.7	Paramètres de l'irradiation par faisceau de protons.	130
5.8	Evolution des taux de comptage pour différents seuils en énergie.	132
5.9	Evolution des taux de comptage pour différents seuils en énergie, pour la configuration d'irradiation par protons pendant la phase d'activation.	134
5.10	Bilan des taux de comptage pour une fenêtre en énergie telle que $E \in [400 \text{ keV} ; 600 \text{ keV}]$	137
5.11	Exemples de débits de fluence usuels pour la clinique [Chu, 2010]	137
5.12	Taux de comptage estimés, renormalisés pour des débits de fluence cliniques.	138
5.13	Comparaison des temps de reconstruction : d-TOF versus MLEM. Les images ont été reconstruites en utilisant un processeur double coeur Intel® Xeon TM de 3.20 GHz. [Crespo et al., 2007]	140
5.14	Nombre de coïncidences reconstruites en fonction des différentes coupures effectuées sur le jeu de données.	155
5.15	Parcours, \mathcal{P} , déterminé à partir des différents profils reconstruits	156
5.16	Evolution du taux de coïncidences en fonction de temps relativement aux courbes de la figure 5.34.	158
5.17	Nombre de coïncidences reconstruites en fonction des différentes coupures effectuées sur le jeu de données.	162
5.18	Parcours, \mathcal{P} , déterminé à partir des différents profils reconstruits	162
5.19	Evolution du taux de coïncidences en fonction de temps relativement aux courbes de la figure 5.42.	164
6.1	Propriétés du LYSO	167
6.2	Description du <i>header</i> de <i>run</i>	174
6.3	Description du <i>header</i> d'évènement.	174

6.4	Description du corps d'évènement.	174
6.5	Description du <i>trailer</i> de <i>run</i>	174
6.6	Description du fichier relatif aux échelles.	175
6.7	Caractéristiques du faisceau utilisé	177
6.8	Paramètres d'acquisition.	177
6.9	Taux de comptage d'évènements simples, associés aux phases d'activation et de décroissance	178
6.10	Taux de comptage en coïncidence sans et avec temps mort associés aux phases d'activation et de décroissance	179
6.11	Coupures en énergie et en temps utilisées pour l'analyse des données.	185
6.12	Rapports signal sur bruit pour les 3 lots de données présentés sur le figure 6.27.	189
6.13	Caractéristiques du faisceau utilisé au CPO.	191
6.14	Paramètres d'acquisition.	191
6.15	Taux de comptage d'évènements simples associés aux phases d'activation et de décroissance.	192
6.16	Taux de comptage en coïncidence associés aux phases d'activation et de décroissance. Les taux bruts sont donnés par les échelles.	192
6.17	Coupures en énergie et en temps utilisées pour l'analyse des données.	196

Introduction

La radiothérapie externe est aujourd'hui une stratégie thérapeutique abondamment utilisée en routine clinique dans le cadre des traitements contre le cancer. Les innovations technologiques se sont succédées afin d'optimiser les traitements, i.e. identifier, cibler et irradier les tissus pathologiques tout en préservant au mieux les tissus sains. Ces innovations concernent aussi bien les techniques d'imagerie que les techniques d'irradiation en passant par les techniques de calculs et de planification de traitement. De profondes réflexions accompagnent ces différents progrès technologiques, notamment en ce qui concerne l'utilisation raisonnée de ces techniques et la définition de protocoles d'assurance qualité dédiés à des protocoles cliniques clairement identifiés. L'assurance qualité fait partie intégrante des techniques de travail en radiothérapie.

Dans ce contexte, les techniques de traitement par faisceaux d'ions, appelées encore hadronthérapie, se trouvent à la croisée des chemins. En effet, l'intérêt que suscitent les ions pour le traitement des cancers repose sur deux propriétés fondamentales. La première propriété commune à tous les ions est d'ordre balistique. Le degré de conformation des techniques utilisant des ions est meilleur relativement aux photons. La seconde propriété est d'ordre biologique. On observe des propriétés cytotoxiques supérieures pour certaines espèces d'ions en comparaison aux photons. Aussi le véritable enjeu de l'hadronthérapie consiste à maîtriser et exploiter ces deux propriétés pour élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques, gonflant ainsi les rangs de tout un arsenal thérapeutique contre le cancer. Cependant, pour l'heure, les instances ministérielles en France demandent à la communauté médico-scientifique d'apporter la preuve du bénéfice clinique de l'hadronthérapie par rapport aux techniques plus conventionnelles ou hautement conformationnelles disponibles.

L'hadronthérapie, d'une manière générale, utilise des faisceaux de protons et d'ions carbone. D'un point de vue linguistique, on parlera dans le premier cas de protonthérapie et dans le second d'hadronthérapie. La protonthérapie fut la première technique d'hadronthérapie à voir le jour, dans les années 1950, et à être utilisée à des fins médicales, en vertu de ses propriétés balistiques. Les techniques utilisant des ions plus lourds ont vu le jour à la fin des années 1970, pour le traitement par faisceaux d'hélium et de néon des tumeurs de la base du crâne. Quoiqu'il en soit, on dénombre près de 40 centres d'hadronthérapie dans le monde dont la majorité sont des centres de protonthérapie.

L'avènement de ces techniques de traitement doit être nécessairement accompagné du développement de technologies et de méthodes s'intégrant dans une procédure qualité rigoureuse. En effet, d'un point de vue formel, l'assurance qualité regroupe l'ensemble des méthodes permettant d'attester et de garantir la sécurité des patients et personnes. La Tomographie par Emission de Positons fût la pre-

mière modalité à être envisagée à cette fin. Deux méthodes furent alors proposées. La première méthode consiste à suivre le parcours d'un faisceau composé d'ions radioactifs émetteurs de positon. La seconde, consiste à mesurer la distribution de radionucléides émetteurs de positon produits par fragmentation du projectile et/ou de la cible.

La philosophie de cette seconde méthode consiste à traiter le patient par un faisceau d'ions puis à mesurer à l'aide d'un TEP, la distribution des radionucléides émetteurs β^+ . L'idéal est de contrôler le traitement alors qu'il est délivré, c'est-à-dire durant l'irradiation du patient. Cependant, une telle méthodologie se heurte à un certain nombre d'écueils. Le principal défi posé par cette alternative consiste à distinguer les photons d'annihilation des autres particules secondaires promptes qui contribuent de manière substantielle au signal mesuré et qui constituent du bruit vis-à-vis d'une mesure par TEP. L'objectif de cette thèse est de poser les jalons d'une méthodologie permettant de réduire, en ligne, cette contribution prompte, autrement dit, étant données les technologies actuelles, est-il raisonnablement envisageable de séparer le signal du bruit de fond prompt durant une acquisition en ligne ?

La thèse défendue dans ce manuscrit opte en faveur de la faisabilité d'une mesure en ligne. Afin de démontrer cela nous procéderons en six étapes, chacune faisant l'objet d'un chapitre.

Le chapitre premier de ce manuscrit dressera un état de l'art clinique de la radiothérapie et de l'hadronthérapie, afin de bien comprendre les enjeux cliniques de ces stratégies thérapeutiques.

Nous nous concentrerons, au cours du chapitre suivant, sur les différents concepts fondamentaux de l'hadronthérapie d'un point de vue physique. L'objectif visé est de présenter les différents cadres conceptuels permettant de comprendre l'intérêt des ions et la problématique posée par l'acquisition en ligne, liée aux réactions nucléaires entre les projectiles (les ions primaires) et différentes cibles (les tissus biologiques ou équivalents).

Le troisième chapitre, sera dédié à la problématique du contrôle qualité dans un contexte d'hadronthérapie. L'idée sous jacente de ce chapitre est de définir le cadre de ce travail. En effet, il ne s'agira pas de raisonner sur la faisabilité d'un contrôle en ligne car cette tâche nécessite l'existence de protocoles cliniques bien établis. La stratégie de contrôle ne sera pas la même selon le fractionnement, car la statistique induite est intrinsèque au mode d'irradiation. Il s'agira plutôt de tenter de concilier la physique avec la clinique, car la définition de protocoles d'assurance qualité ne pourra voir le jour sans cette étroite collaboration.

Le chapitre suivant aura pour tâche de dresser un état de l'art en matière de simulations Monte Carlo avec GEANT4 pour des applications en hadronthérapie. La modélisation des collisions nucléaires et de leurs résidus est d'une importance capitale, que ce soit pour la conception d'un détecteur ou pour la définition de protocoles qualité.

Le cinquième chapitre sera entièrement dédié à l'étude par simulation de la mesure en ligne, des isotopes induits, émetteurs de positon. Cela comprend la dé-

finition d'un pic de Bragg étalé associé à un plan de traitement fictif, et la reconstruction des données en ligne selon une approche géométrique. L'idée est d'évaluer les contraintes d'acquisition, l'effet de la statistique et les conséquences du bruit prompt sur les données mesurées.

Enfin, parce que l'expérience reste reine, le dernier chapitre aura pour tâche d'aborder la mesure de la distribution d'activité β^+ d'un point de vue instrumental. L'objectif sera de caractériser les données acquises en ligne afin de dégager certains critères pertinents autorisant la réjection du bruit prompt.

Introduction à l'hadronthérapie

Préambule : La radiothérapie externe constitue l'une des trois grandes stratégies thérapeutiques utilisées pour le traitement des tumeurs cancéreuses. L'objectif de tout traitement de radiothérapie est d'obtenir le meilleur contrôle tumoral tout en épargnant au maximum les tissus sains avoisinants. Bien souvent, le succès thérapeutique est basé sur l'obtention du meilleur rapport contrôle tumoral/complications. L'optimisation de ce rapport repose sur des contraintes physiques (balistique du faisceau) et biologiques (étalement, fractionnement, etc.). Le chapitre 1 est structuré en quatre parties. La première partie introduit quelques concepts élémentaires de la radiothérapie conformationnelle. La seconde dresse un tableau des différentes techniques de radiothérapie conformationnelle conventionnelle, c'est-à-dire qui se pratique en routine clinique. La troisième partie aborde les techniques utilisant des faisceaux d'ions : l'hadronthérapie. Enfin, la dernière partie dresse le panorama de la pratique clinique de l'hadronthérapie.

Sommaire

1.1 Quelques concepts de la radiothérapie conformationnelle	6
1.2 Techniques de radiothérapie conformationnelle	16
1.3 L'hadronthérapie	21
1.4 La pratique clinique de l'hadronthérapie	26

Le cancer est une pathologie de la régulation cellulaire s'exprimant à l'échelle du tissu et de l'organisme. Les trois stratégies thérapeutiques les plus couramment envisagées pour le traitement des cancers sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Alors que la chimiothérapie est une modalité de traitement systémique, la chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux, limités à la région tumorale.

La radiothérapie regroupe l'ensemble des techniques de traitement utilisant des sources de rayonnements ionisants, qui déposent une certaine dose physique dans un volume cible. On distingue la radiothérapie interne des traitements externes. En routine clinique, la radiothérapie externe utilise aujourd'hui des faisceaux d'électrons, pour des traitements superficiels, des rayons X et des ions, pour des traitements plus en profondeur. Nous nous intéresserons, dans la suite de ce travail, uniquement à la radiothérapie externe utilisant des rayons X et des ions.

Le principal challenge de la radiothérapie est de traiter uniquement les tissus tumoraux tout en préservant les tissus sains avoisinants. Cet équilibre assure, en principe, le succès des traitements. La radiothérapie externe intervient dans le traitement de plus d'un cancer sur deux, le plus souvent dans la phase initiale de la maladie. Les différentes phases des cancers répondent à la classification TNM. La phase T correspond à la phase locale de la tumeur. Il s'agit alors de dysplasie *in situ*. La phase N est la phase loco-régionale, dénommée atteinte lymphatique régionale. Enfin, la phase M correspond à la dissémination métastatique. En 2010, près de 200000 patients ont bénéficié d'une radiothérapie alors que 320000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués [Gérard et al., 2010].

Historiquement, la radiothérapie est née consécutivement à la découverte des rayons X par Wilhem Röntgen en 1895 et, des rayons γ par Henri Becquerel en 1896. Très rapidement, ces rayons ont été utilisés à des fins médicales pour de l'imagerie et, près d'un an plus tard, en juillet 1896, Victor Despeignes, médecin lyonnais, traitait pour la première fois un cancer de l'estomac par rayons X.

La pratique de la radiothérapie externe est basée sur plus de cent ans d'expérience clinique. Les progrès des techniques en radiothérapie ont été motivés par la recherche de l'obtention du meilleur rapport contrôle tumoral/complications. Les techniques de radiothérapie conformationnelle en sont la parfaite illustration. Ce sont les techniques de radiothérapie recherchant une « meilleure adaptation de la forme d'une enveloppe isodose de valeur élevée à la forme exacte du volume cible » [Rosenwald et al., 1999]. La radiothérapie conformationnelle joue un rôle primordial aujourd'hui en routine. Le facteur conformationnel présente deux avantages. D'une part, le volume prévisionnel de traitement est irradié de manière optimale. D'autre part, les tissus sains et organes à risques sont davantage épargnés [Oozeer et al., 2000]. Toutefois, l'approche conformationnelle ne constitue pas une réelle innovation car la radiothérapie, dès ses balbutiements, utilisait des caches à cet effet. En revanche, elle est à l'origine de nombreux développements technologiques innovants, comme les accélérateurs linéaires ou des colimateurs multi-lames.

L'aspect conformationnel repose sur deux concepts principaux : la délinéation des volumes et la balistique (intrinsèque et extrinsèque). La balistique intrinsèque est gouvernée par la nature des interactions des particules avec les tissus biologiques, tandis que la balistique extrinsèque est reliée au protocole d'irradiation des tissus. Nous allons dans ce qui suit détailler ces trois notions.

1.1 Quelques concepts de la radiothérapie conformationnelle

1.1.1 L'identification et la délinéation des volumes

La délinéation des volumes est l'étape qui consiste, à partir d'un jeu d'images anatomiques et fonctionnelles, à définir les volumes à irradier et à épargner. On

définit au moins trois volumes, le GTV, le CTV et le PTV [Dubray et al., 1999] :

- Le GTV (Gross Tumor Volume, Volume Cible Macroscopique) est le volume palpable ou visible par imagerie. Il définit l'étendue physique de la tumeur.
- Le CTV (Clinical Target Volume, Volume Cible Anatomoclinique) est défini à partir du GTV avec une marge tenant compte de la probabilité d'envahissement tissulaire.
- Enfin, le PTV (Planning Target Volume, Volume Cible Prévisionnel) dérive du CTV, avec des marges supplémentaires qui tiennent compte du mouvement des organes internes et du positionnement du patient.

Pour intégrer l'incertitude liée au mouvement des organes, on définit l'ITV (Internal Target Volume, Volume Cible Interne). Le passage de l'ITV au PTV est obtenu en rajoutant des marges de mise en place du traitement qui tiennent compte des erreurs de repositionnement d'une fraction à l'autre, et des mouvements du patient pendant le traitement.

La figure 1.1 est un exemple d'image produite lors de la planification de traitement, et illustre la notion de contourage et de définition des volumes de traitement.

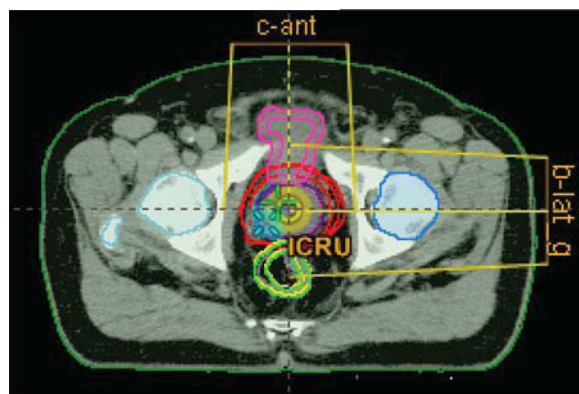


FIGURE 1.1 – Exemple de volumes contourés dans le cadre d'un traitement de cancer de la prostate. Le PTV est contouré en rouge, les autres organes contourés sont dits à risques. Il s'agit des têtes fémorales (en bleu), du rectum (en jaune) et de la vessie (en magenta).

L'imagerie tridimensionnelle, anatomique et fonctionnelle, apporte les informations indispensables sur la localisation et le métabolisme des tumeurs à traiter, ainsi que la position des organes et tissus sains. La tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou encore la tomographie par émission de positons (TEP) constituent des techniques couramment utilisées.

La TDM apporte l'information de référence nécessaire au calcul de la dose, car il s'agit d'une technique d'imagerie anatomique qui permet de quantifier la densité électronique des tissus.

L'IRM apporte un complément d'informations de par sa capacité à discriminer des tissus qui ont une densité électronique voisine (faible contraste en TDM), mais qui ont une susceptibilité magnétique différente.

La TEP permet d'obtenir une information métabolique, car l'image résultante est une distribution d'activité qui est reliée de manière spécifique à une activité métabolique particulière. L'imagerie multimodale offre la perspective de cumuler les informations anatomique et fonctionnelle. La figure 1.2 est une illustration d'images multimodales.

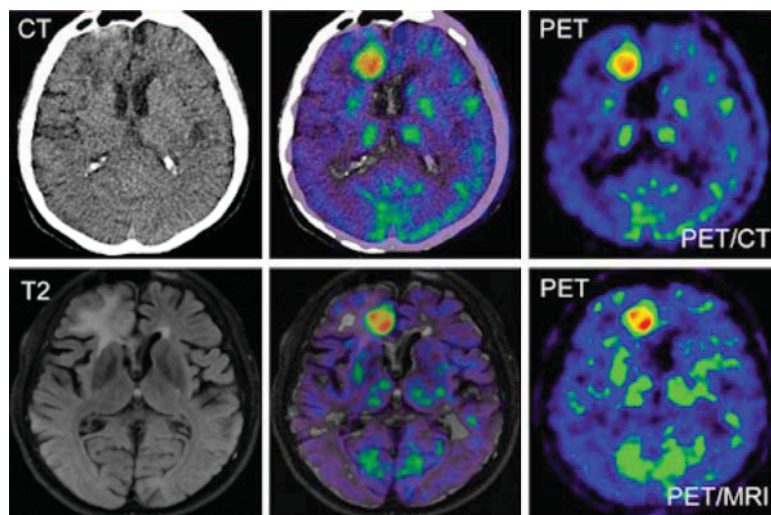


FIGURE 1.2 – Exemple de fusion TEP/TDM (en haut) et TEP/IRM (en bas) d'une coupe cérébrale présentant un glioblastome multiforme. Le traceur utilisé pour l'image TEP est du ^{11}C -MET, méthionine (acide aminé) marqué au ^{11}C . De nombreuses tumeurs cérébrales présentent une surexpression des transporteurs des acides aminés, ce qui fait du ^{11}C -MET un marqueur spécifique du métabolisme des tumeurs cérébrales.

L'identification des tissus malins et sains permet de quantifier la dose à déposer dans chaque volume. Les histogrammes dose-volume (HDV), utilisés à cet effet, donnent la distribution de dose dans les différents volumes délinés.

La prise en compte de l'information dosimétrique fournie par les HDV, permet une meilleure quantification du contrôle tumoral et des complications précoces et tardives. La figure 1.3 montre un exemple de HDV obtenu après définition de la balistique du faisceau. On peut y voir la distribution de dose dans le PTV, la vessie, l'intestin et le colon. En principe, 100 % du PTV doit recevoir 100 % de la dose et l'irradiation des organes voisins doit être la plus conservatrice possible.

1.1.2 La balistique du traitement

Indépendamment de leur forme, les tumeurs peuvent être localisées à des profondeurs plus ou moins importantes dans l'organisme du patient. Afin de les irradier, il est essentiel de pouvoir atteindre cette profondeur et de pouvoir façonner des distributions de doses conformes à la géométrie de la tumeur. Cela dépend d'une part, des propriétés d'interaction des particules avec la matière (balistique

intrinsèque), et d'autre part, de la manière dont le volume prévisionnel est irradié (balistique extrinsèque) en ajustant les paramètres de la source.

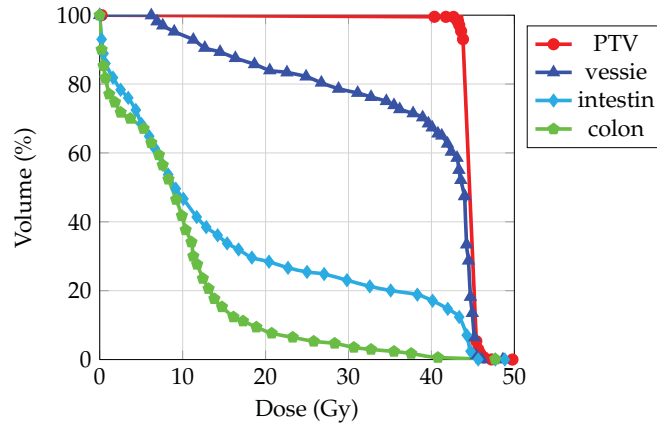


FIGURE 1.3 – Exemple d'histogramme de répartition volume versus dose pour un plan de traitement donné.

1.1.2.1 La balistique intrinsèque

La balistique intrinsèque est déterminée par la nature des interactions des particules avec la matière. Nous nous limiterons volontairement, dans cette partie, à la description des interactions des photons avec la matière. La manière dont un photon interagit avec la matière dépend fortement de son énergie. Trois interactions photon-électron sont prises en compte : l'effet photo-électrique (cf. figure 1.4), la diffusion Compton (cf. figure 1.6) et la création de paires (cf. figure 1.7).

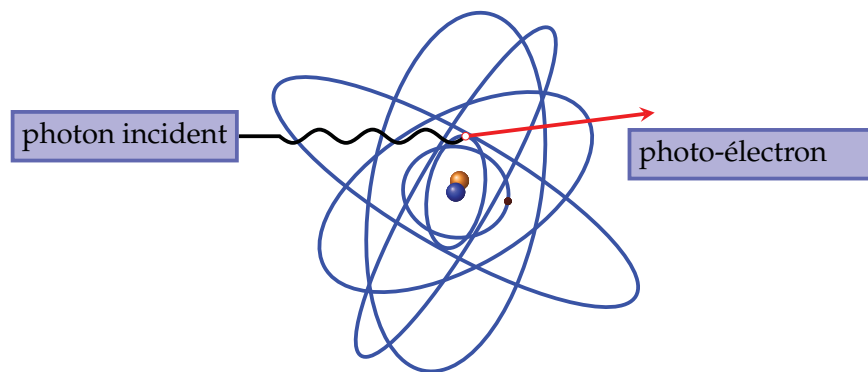


FIGURE 1.4 – Principe de l'effet photo-électrique. Un photon est absorbé par le cortège électronique de l'atome cible qui transfère, à l'énergie de liaison de l'électron près, toute son énergie cinétique.

L'effet photo-électrique procède de l'absorption d'un photon d'énergie $E_\gamma = h\nu$

par un atome (cf.figure 1.5). Si l'énergie E_γ est supérieure à l'énergie de liaison de l'électron (E_∞), il est alors éjecté de son orbitale avec une énergie cinétique $E_{pe} = h\nu - \mathcal{W}$, avec $\mathcal{W} = E_\infty - E_d$, E_d étant l'énergie potentielle de l'électron sur l'orbitale de départ. Cette réaction est souvent accompagnée de photons de fluorescence, émis par réarrangement du cortège électronique. Lors de l'effet photo-électrique, le photon transfère toute son énergie à l'électron en une seule interaction.

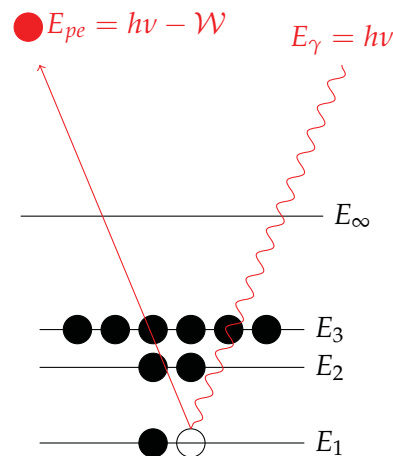


FIGURE 1.5 – Absorption d'un photon par un atome. Le photo-électron est émis avec une énergie cinétique $E_{pe} = h\nu - \mathcal{W}$, avec $\mathcal{W} = E_\infty - E_1$.

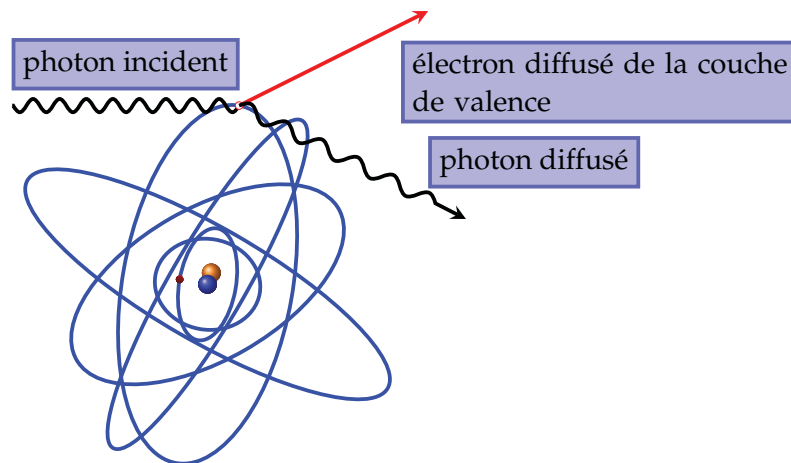


FIGURE 1.6 – Principe de la diffusion Compton : le photon diffuse de manière élastique avec un électron du cortège électronique atomique.

La diffusion Compton est un phénomène qui se produit à plus haute énergie que l'effet photo-électrique. Le photon est diffusé de manière élastique avec un électron du cortège électronique de l'atome. La conservation de l'impulsion et de

l'énergie implique que l'énergie du photon diffusé, E_s est égale à :

$$E_s = \frac{h\nu}{1 + \frac{h\nu}{m_e c^2} (1 - \cos(\phi))} \quad (1.1)$$

où ϕ est l'angle de diffusion du photon par rapport à la direction d'incidence. Le photon cède donc une partie de son énergie, lors d'une diffusion Compton.

La création de paires consiste en la matérialisation d'une paire électron/positon. Ce phénomène se produit à plus haute énergie que la diffusion Compton. Selon les lois de la relativité restreinte, l'énergie de masse d'un système au repos est un invariant relativiste. Cette condition impose qu'au voisinage du noyau, l'énergie de matérialisation minimale doit être au moins égale à l'énergie de masse au repos d'une paire électron/positon, soit $2 \times m_0 c^2 = 1,022 \text{ MeV}$.

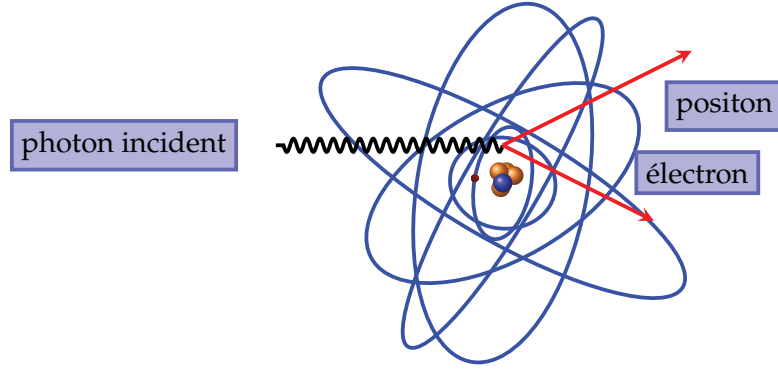


FIGURE 1.7 – Principe de la création de paires : une paire électron/positon se matérialise lorsque l'énergie cinétique du photon, au voisinage du noyau, est supérieure ou égale à 1,022 MeV.

L'énergie cinétique emportée par la paire ainsi créée est :

$$E = E_\gamma - 2 \times m_0 c^2 \quad (1.2)$$

où E_γ est l'énergie cinétique du photon incident.

Ces probabilités d'interaction sont proportionnelles aux sections efficaces de réaction qui dépendent bien souvent du numéro atomique Z du matériau cible, ainsi que de l'énergie cinétique des photons. Pour un photon d'énergie cinétique E_γ , la section efficace d'interaction totale s'écrit :

$$\sigma_{tot} = \sigma_{pe} + \sigma_c + \sigma_{cp} \quad (1.3)$$

où σ_{pe} , σ_c et σ_{cp} sont respectivement les sections efficaces photo-électrique, Compton et de création de paires. Pour un matériau de densité atomique ρ (nombre

d'atomes par unité de volume), la probabilité d'interaction d'un photon par unité de longueur s'écrit :

$$\mu = \varrho \times \sigma_{tot} = \varrho \times (\sigma_{pe} + \sigma_c + \sigma_{cp}) \quad (1.4)$$

Supposons un nombre \mathcal{N} de photons incidents traversant une épaisseur h d'un matériau. Le nombre de photons qui n'a pas interagi dans l'épaisseur h s'écrit :

$$\mathcal{N}_h = \mathcal{N} \times (1 - \mu h) \quad (1.5)$$

Le terme $(1 - \mu h)$ exprime la probabilité pour qu'un photon n'interagisse pas dans l'épaisseur h . En supposant un matériau d'épaisseur infinitésimale dl , alors on peut écrire :

$$d\mathcal{N} = -\mathcal{N}\mu dl \quad (1.6)$$

si bien que l'atténuation s'écrit :

$$\mathcal{N}(x) = \mathcal{N}e^{-\mu x} \quad (1.7)$$

D'un point de vue balistique, ce n'est pas tant la manière dont le nombre de photons primaires évolue en fonction de la profondeur qui nous intéresse que la manière dont ils transfèrent leur énergie en fonction de la profondeur. Pour comprendre ce comportement, considérons la figure 1.8 qui présente une courbe de rendement en profondeur simulée avec GEANT4 pour un faisceau de photons de 3 MeV dans du PMMA (Polyméthacrylate de Méthyle).

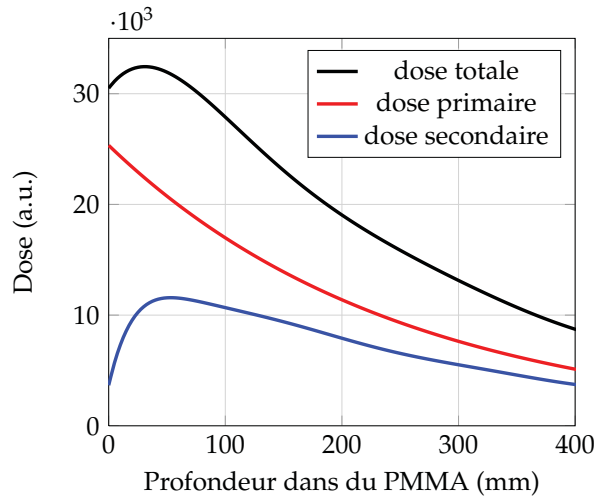


FIGURE 1.8 – Courbe de rendement en profondeur simulée avec GEANT4 pour un faisceau de photons de 3 MeV dans du PMMA. La dose totale est la résultante d'une contribution primaire (en rouge) et d'une contribution secondaire (en bleu).

La notion de rendement en profondeur permet de quantifier l'absorption d'énergie en fonction de l'épaisseur de matériau traversée. La courbe totale (en noir) ne suit pas une tendance exponentiellement décroissante. Seule la composante primaire suit cette tendance. Lorsqu'un photon a interagi par diffusion Compton ou par création de paires il ne « disparaît » pas.

Le photon ayant interagi possède une énergie inférieure à celle de départ. Ces photons constituent la composante secondaire dont la contribution atteint un maximum à une profondeur donnée. Il y a alors compétition entre « la création » de photons secondaires et la diminution du nombre de photons primaires disponibles si bien que la tendance générale décroît au delà.

En résumé, la composante primaire est constituée des photons primaires, alors que la composante secondaire est constituée par l'ensemble des primaires ayant subi une première interaction dans le milieu.

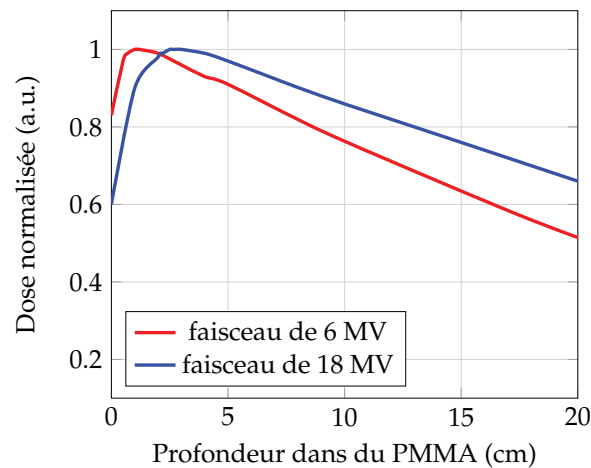


FIGURE 1.9 – Courbes de rendement en profondeur mesurées sur un accélérateur linéaire délivrant des faisceaux de 6 MV et de 18 MV.

Considérons maintenant la figure 1.9. Il s'agit de deux courbes de rendement en profondeur mesurées sur un accélérateur linéaire clinique délivrant des faisceaux de 6 à 18 MV. Ces courbes sont caractérisées par un épaulement à une profondeur qui varie avec l'énergie. De plus, le différentiel de dose à l'entrée et de dose maximale déposée est d'autant plus grand que l'énergie du faisceau est grande.

Naïvement, on serait tenté de penser que, pour atteindre une profondeur donnée, il suffit de jouer sur l'énergie du faisceau de sorte que la profondeur de traitement coïncide avec la profondeur du maximum de dose. Cela pourrait être une solution envisageable, mais en pratique cela soulèverait au moins deux problèmes. Sur le plan technique, il faudrait des accélérateurs qui permettent d'atteindre des énergies nettement supérieures à 25 MV pour que la profondeur maximale soit de l'ordre de la dizaine de centimètres dans les tissus biologiques (cf. tableau 1.1).

La seconde difficulté rencontrée est d'ordre dosimétrique. En effet, plus l'éner-

gie augmente et plus la section efficace d'interaction photo-nucléaire augmente.

Energie du faisceau	Profondeur du maximum de dose (cm)
Co-60	0,5
4 MV	1
6 MV	1.5
10 MV	2.5
18 MV	3.5
25 MV	5

TABLE 1.1 – Variation de la profondeur de maximum de dose en fonction de l'énergie des photons, adapté de [Podgorsak, 2003].

Il en résulte donc une production de neutrons secondaires très nocifs pour les tissus sains avoisinants. Pour remédier à ces deux difficultés, en pratique, on a recours à une multiplication des irradiations avec des incidences qui convergent vers le volume prévisionnel. Aussi, il est possible de façonner des distributions de dose *ad hoc* selon cette méthodologie. A titre d'exemple, la figure 1.10 montre qu'à partir de deux incidences, on peut obtenir une distribution de dose uniforme.

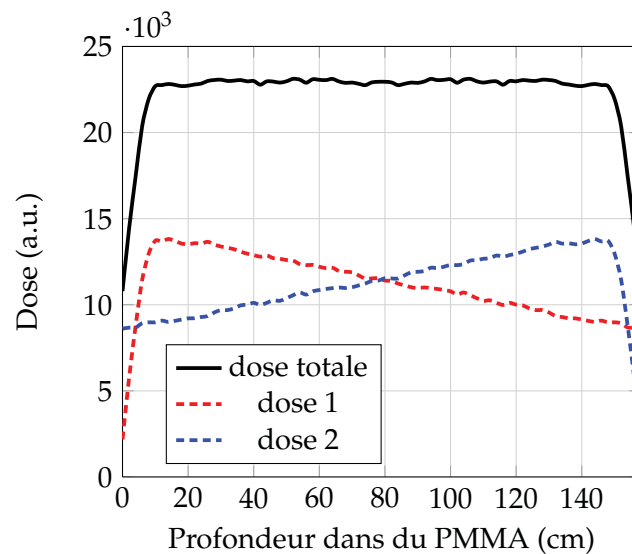


FIGURE 1.10 – Courbes de rendement en profondeur simulées avec GEANT4. La résultante est une distribution uniforme issue de la superposition de deux incidences différentes.

1.1.2.2 La balistique extrinsèque

La balistique extrinsèque dépend du conditionnement du faisceau incident par les différents étages de la tête de l'accélérateur (cf. figure 1.11).

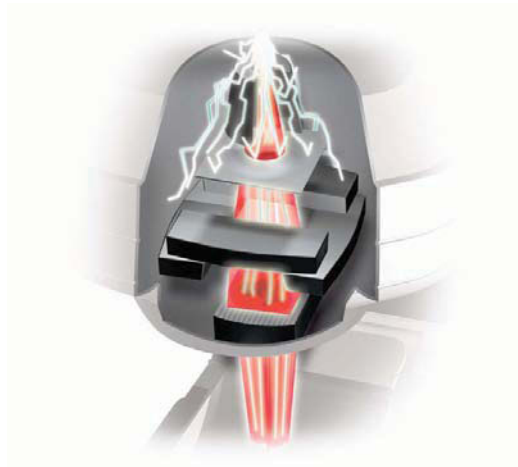


FIGURE 1.11 – Vue schématique de la tête d'un accélérateur linéaire.

Lorsqu'un matériau de numéro atomique Z élevé (généralement du tungstène) est bombardé par un flux d'électrons monoénergétiques, il y a émission d'un rayonnement de freinage (Bremsstrahlung) polychromatique dont l'énergie maximale est celle des électrons. Par exemple, lorsqu'un flux d'électrons est soumis à une différence de potentielle de 25 MV, les électrons acquièrent une énergie cinétique de 25 MeV et l'énergie maximale du spectre du rayonnement de freinage est 25 MeV. Par abus de langage on parle d'un faisceau de photons de 25 MV. En toute rigueur, ceci est incorrect et il faudrait dire « faisceau de photons issu d'un flux d'électrons de 25 MeV ». Cependant, cette dénomination est pratique. Les accélérateurs linéaires utilisés en radiothérapie externe exploitent ce phénomène pour produire des photons. Le faisceau de photons résultant est ensuite conditionné par différents étages. La figure 1.12 illustre le synoptique d'un accélérateur linéaire utilisé en radiothérapie qui fait apparaître les différents étages nécessaires pour obtenir un faisceau homogène.

Le faisceau brut de photons passe d'abord dans un cône égalisateur qui homogénéise la fluence primaire. Ensuite, les mâchoires principales délimitent de manière grossière le faisceau. Les filtres en « coin » permettent de façonner des gradients de dose. Ils servent à corriger les obliquités des surfaces à traiter par rapport à l'incidence du faisceau, de manière à obtenir une irradiation homogène du volume. L'angle du filtre correspond à l'angle que font les courbes isodoses avec la surface. L'exacte adéquation de la distribution de dose aux formes irrégulières de la tumeur est cruciale pour une conformation optimale. On utilise aujourd'hui en routine des collimateurs multi-lames (Multi Leaf Collimator, MLC), qui permettent d'ajuster le champ à la forme de la tumeur. Ce dispositif constitue l'une des innovations les plus marquantes en matière de radiothérapie conformationnelle. La figure 1.13 en est une illustration.

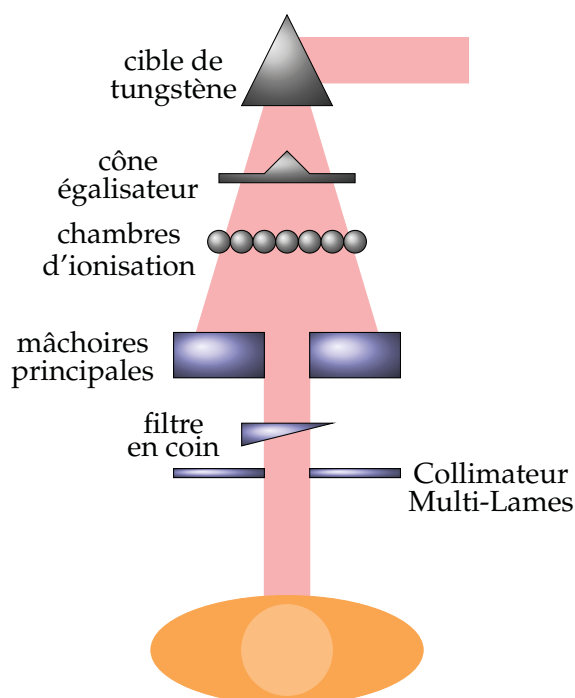


FIGURE 1.12 – Synoptique d'un accélérateur linéaire utilisé en radiothérapie.

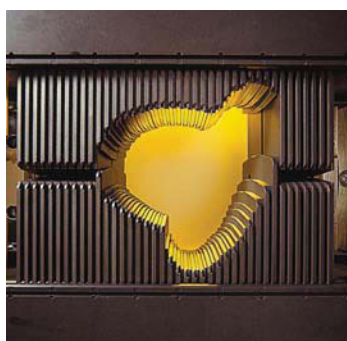


FIGURE 1.13 – Exemple de collimateur multilames (MLC) utilisé en radiothérapie conformationnelle.

1.2 Techniques de radiothérapie conformationnelle

1.2.1 Modulation d'intensité

L'utilisation combinée de collimateur multi-lames et de l'imagerie multimodale permet une meilleure définition des volumes et une meilleure conformation de la distribution de dose dans le PTV. Cette distribution doit être la plus homogène possible ce qui pourrait tendre à irradier davantage les tissus sains. Une manière d'optimiser l'irradiation, donc le rapport contrôle tumoral/complications, est de recourir à la modulation de l'intensité du faisceau, technique connue sous

le nom de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI). La fluence totale du faisceau, pour une incidence donnée, se décompose en plusieurs faisceaux d'intensité différentes, adaptés à la géométrie du volume cible. La figure 1.14 illustre schématiquement le principe de la modulation d'intensité. Ceci permet de pallier à l'inhomogénéité des tissus traversés et en principe assure une meilleure conformation des distributions de dose.

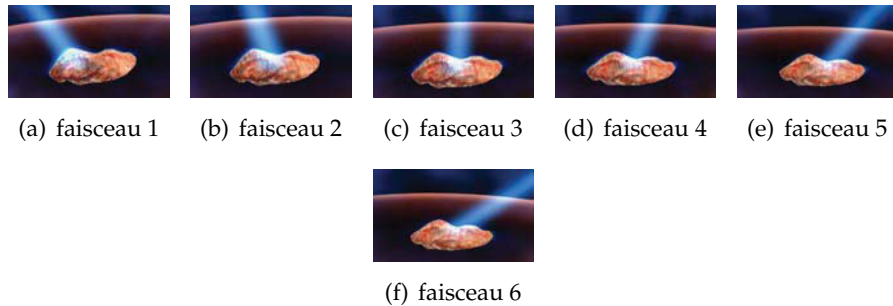


FIGURE 1.14 – Principe de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité. L'intensité est modulée afin d'irradier la tumeur dans son ensemble².

La modulation d'intensité offre la possibilité de construire des distributions de dose très conformationnelles. Le bénéfice clinique est, en théorie, supérieur dans la mesure où le volume cible est mieux irradié et les tissus avoisinants davantage épargnés.

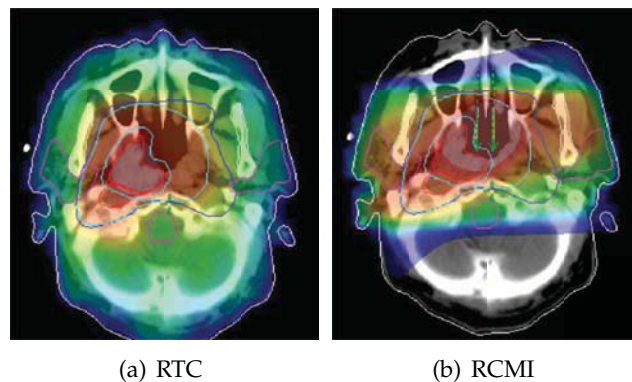


FIGURE 1.15 – Distribution de dose pour des traitements de tumeurs de la sphère aéro-digestive supérieure : (a) traitement de radiothérapie conformationnelle classique (RTC), (b) traitement de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI).

La figure 1.15 montre les distributions de dose calculées pour deux plans de traitements distincts d'une tumeur des voies aéro-digestives supérieures : un plan de traitement en radiothérapie conformationnelle standard et un plan de traite-

2. <http://video.about.com/lymphoma/IMRT.htm>

ment de radiothérapie par modulation d'intensité.

Le code de couleurs utilisé est le suivant : le rouge foncé fait référence à l'isodose 72 Gy et le bleu foncé fait référence à l'isodose 7 Gy. Les tissus sont davantage épargnés pour une même dose dans le PTV.

Il existe principalement deux techniques de modulation d'intensité : statique (step and shoot) et dynamique (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) . La technique dynamique consiste à irradier en continue le volume prévisionnel tout en adaptant dynamiquement les configurations du collimateur multi-lames et de la gantry (cf. figure 1.16).

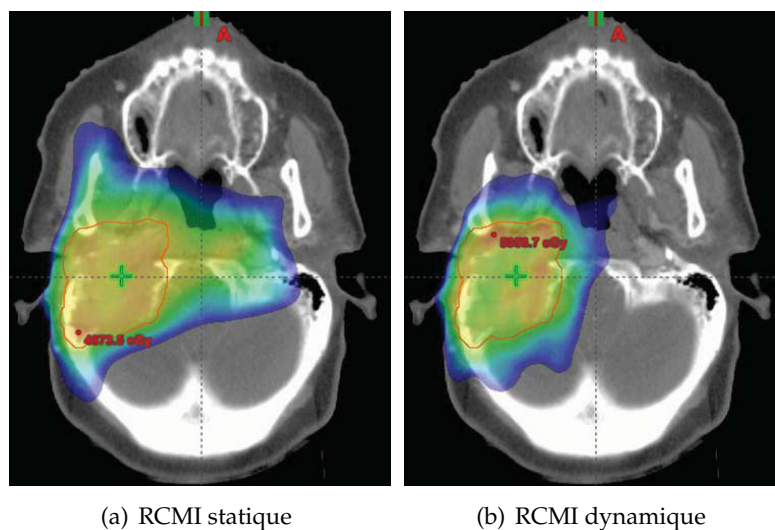


FIGURE 1.16 – Distribution de dose pour des traitements de tumeurs de la sphère aéro-digestive supérieure : (a) modulation statique, (b) modulation dynamique.

1.2.2 La radiothérapie guidée par l'image

Pour se conformer au volume cible, il est parfois nécessaire de recourir à un dispositif d'imagerie permettant de vérifier avant ou pendant le traitement le positionnement du volume cible. Il y a principalement deux raisons à cela : soit l'organe à traiter est en mouvement (cas des cancers des poumons), soit la pathologie a évolué depuis le début du traitement. La radiothérapie guidée par l'image (Image Guided RadioTherapy, IGRT) exploite l'information fournie par des systèmes d'imagerie embarqués dans les accélérateurs linéaires. Les systèmes d'imagerie embarqués utilisent différentes technologies. On distingue l'imagerie radiographique planaire, l'imagerie scannographique tridimensionnelle (technique de tomographie conique et tomothérapie), l'imagerie échographique ou encore des techniques de photogrammétrie permettant de créer un modèle en 3D de la surface du patient [de Crevoisier et al., 2007].

L'IGRT permet en principe de redéfinir, au cours du traitement, le volume prévisionnel en cas d'évolution du volume anatomoclinique. Il est très fréquent, en ef-

fet, d'observer une diminution du volume tumoral (e.g. carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures) ou un déplacement de celui-ci (e.g. cancer de la prostate). L'IGRT permet de quantifier ces changements et de redéfinir les marges de manière rationnelle. Dans le cas des cancers bronchiques, l'IGRT permet de réduire l'amplitude de déplacement du volume cible de 10-38 mm à 2-5 mm. Ainsi, le volume de tissu sain irradié est réduit. Il en découle de fait un bénéfice dosimétrique qui se répercuterait au niveau clinique bien que ceci n'ait n'est pas été clairement démontré [de Crevoisier et al., 2007].

1.2.3 La stéréotaxie

La technique de la stéréotaxie procède du repérage de la position d'une lésion dans un système de coordonnées propres, défini par rapport à un repère fixé sur le patient. Ce référentiel propre est défini à l'aide d'un cadre stéréotaxique, fixé sur des structures anatomiques rigides comme les os. La figure 1.17 schématise le principe de définition d'un système de coordonnées intrinsèques au patient.

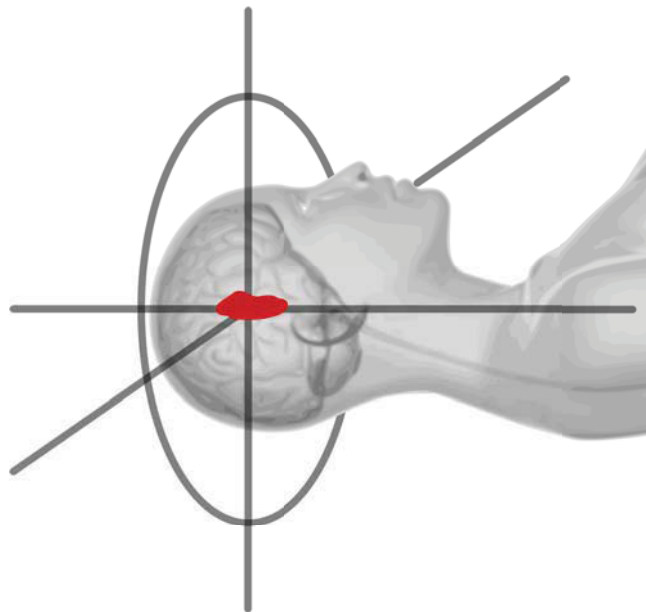


FIGURE 1.17 – Principe de la stéréotaxie : un cadre de référence définit un système de coordonnées intrinsèques au patient.

On distingue deux types de radiothérapie stéréotaxique : la radiochirurgie et la stéréotaxie fractionnée. Les techniques stéréotaxiques utilisent des champs de très petites tailles (quelques mm) par rapport aux autres techniques, ainsi qu'un grand nombre de faisceaux convergents vers la zone de traitement. La figure 1.18 illustre le principe de la radiothérapie stéréotaxique. La balistique du traitement requiert un grand nombre de faisceaux élémentaires qui convergent vers le volume cible. Il en résulte un dépôt de dose très bien localisé.

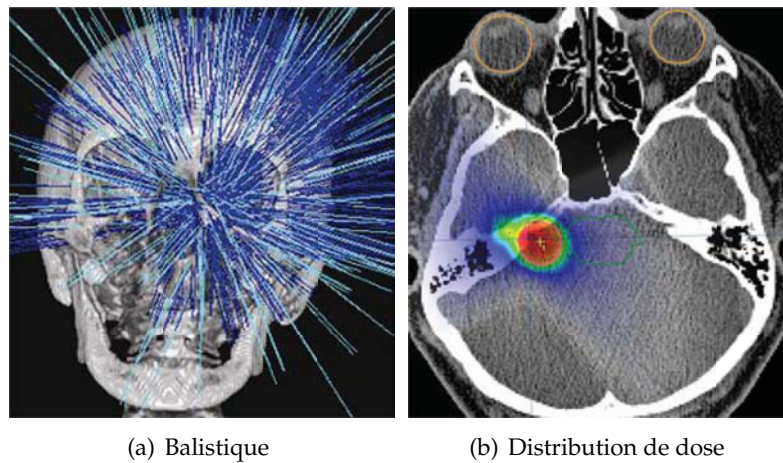


FIGURE 1.18 – Stéréotaxie.

La radiothérapie stéréotaxique est une technique hautement conformationnelle particulièrement intéressante pour le traitement des lésions intracrâniennes comme les neurinomes de l'acoustique, les tumeurs pituitaires, les métastases cérébrales, les méningiomes, les malformations artérioveineuses et les douleurs réfractaires, comme les névralgies trijémiales. D'autres pathologies extracrâniennes, comme les tumeurs bronchiques (tumeur primitive et métastases bronchopulmonaires), tumeurs du foie (hépatocarcinomes et métastases hépatiques) ainsi que les tumeurs du rachis et les tumeurs médullaires sont également traitées. L'aspect stéréotaxique de la technique se prête à la localisation anatomique de ces différentes pathologies [Bondiau et al., 2007].



FIGURE 1.19 – CyberKnife®.

Les technologies robotisées comme le CyberKnife® (cf. figure 1.19) sont des exemples de dispositifs de radiothérapie stéréotaxique. Il se compose d'un accélérateur linéaire monté sur un bras possédant un grand nombre de degrés de li-

berté permettant ainsi de couvrir un angle solide proche de 4π . La technique du CyberKnife[®] peut être asservie au mouvement des organes grâce à des dispositifs d'imagerie anatomique embarqués.

1.2.4 Quelques réflexions sur la radiothérapie conformationnelle

Il existe un grand nombre d'évolutions technologiques permettant aujourd'hui d'optimiser la conformation des traitements aux volumes cibles. Cependant, nous nous devons de rester prudents concernant le bénéfice clinique de ces techniques. La radiothérapie par modulation d'intensité guidée par l'image constitue une avancée technique prometteuse.

Les évolutions technologiques visant à optimiser les traitements par radiothérapie sont plus complexes à mettre en place, et leurs implications sont plus subtiles à appréhender. « Si le guidage par l'image apporte un meilleur contrôle de la position de la cible sous l'accélérateur, encore faut-il démontrer que ce ciblage apporte un bénéfice clinique. » [Lisbona et al., 2010]. En effet, l'imagerie embarquée utilisée pour le repérage des cibles ajoute une dose supplémentaire à la dose thérapeutique déjà très élevée. Les niveaux de dose restent comparables à ceux de l'imagerie radiologique de diagnostic. Cependant ils peuvent atteindre une dose supplémentaire de 2 Gy dans le PTV pour l'ensemble du traitement.

D'un autre côté, la différence principale entre un traitement de radiothérapie conformationnelle et un traitement de radiothérapie par modulation d'intensité réside dans la distribution de dose qui « arrose » faiblement davantage de tissus voisins dans le second cas. Cela augmenterait le risque de carcinogénèses secondaires radio-induites. Les conséquences des effets des faibles doses sur les tissus biologiques sont loin d'être parfaitement connus. Il est donc primordial d'utiliser ces technologies de manière absolument raisonnée et surtout de développer des commissions de suivi et d'observation afin de pouvoir quantifier, sur le long terme, les effets bénéfiques ou délétères des techniques de radiothérapie.

1.3 L'hadronthérapie

Jusqu'à présent, nous nous sommes contentés d'aborder simplement les problématiques liées à la radiothérapie conformationnelle par faisceau de photons. Ces techniques restent le standard thérapeutique de bon nombre de pathologies. Avec l'avènement des cyclotrons dans les années 1940, il est devenu possible d'accélérer suffisamment des ions légers pour atteindre des parcours de l'ordre de la dizaine de cm dans des tissus biologiques. Ceci a ouvert la voie aux traitements des tumeurs par ions légers, ce que l'on appelle l'hadronthérapie. L'hadronthérapie utilise des faisceaux de protons et d'ions ^{12}C . Dans le milieu des années 1940, Robert R. Wilson, dans son article précurseur "*Radiological Use of Fast Protons*" décrivait les propriétés remarquables des faisceaux d'ions [Wilson, 1946] :

The proton proceeds through the tissue in very nearly a straight line, and the

tissue is ionized at the expense of the energy of the proton until the proton is stopped. The dosage is proportional to the ionization per centimeter of path, or specific ionization, and this varies almost inversely with the energy of the proton. Thus the specific ionization or dose is many times less where the proton enters the tissue at high energy than it is in the last centimeter of the path where the ion is brought to rest. [...] It is well known that the biological damage depends not only on the number of ions produced in a cell, but also upon the density of ionization. Thus the biological effects near the end of the range will be considerably enhanced due to greater specific ionization, the degree of enhancement depending critically upon the type of cell irradiated.

La perte d'énergie des ions en fonction de la profondeur de parcours dans le milieu d'interaction est caractérisée par un maximum en fin de parcours. Ce pic de dépôt d'énergie maximum est appelé traditionnellement pic de Bragg, en référence aux physiciens australiens Sir William Henry et William Lawrence Bragg qui reçurent conjointement le prix Nobel de physique en 1915. Au delà de ce pic, en principe le dépôt d'énergie est très faible. Les ions possèdent des propriétés balistiques intrinsèques hautement favorables au traitement des tumeurs à proximité d'organes à risques. Nous décrirons dans un premier temps ces propriétés balistiques intrinsèques de manière qualitative. La description quantitative fera l'objet du chapitre suivant. Pour l'heure, contentons-nous d'introduire l'hadronthérapie, dans ses grandes lignes.

1.3.1 Propriétés balistiques

Comme nous l'avions évoqué pour les faisceaux de photons, l'aspect conformationnel des traitements par faisceaux d'ions repose sur leurs propriétés balistiques.

La figure 1.20 résume les propriétés balistiques intrinsèques des faisceaux d'ions. La perte d'énergie des ions dans la matière est caractérisée par un pic de dépôt maximal à une profondeur bien déterminée. Il est donc, en principe, possible de déposer un maximum d'énergie de manière très localisée.

En pratique, afin d'irradier une tumeur de manière homogène, l'énergie du faisceau est modulée. Le pic de Bragg résultant est étalé (Spread Out Bragg Peak, SOBP, cf. figure 1.21). Cela permet de créer des distributions de dose très segmentées pour une seule incidence, chose qui n'est pas réalisable avec des photons. On distingue comme en radiothérapie conformationnelle, l'hadronthérapie conformationnelle passive de l'hadronthérapie par modulation d'intensité (Intensity Modulated Particle Therapy, IMPT).

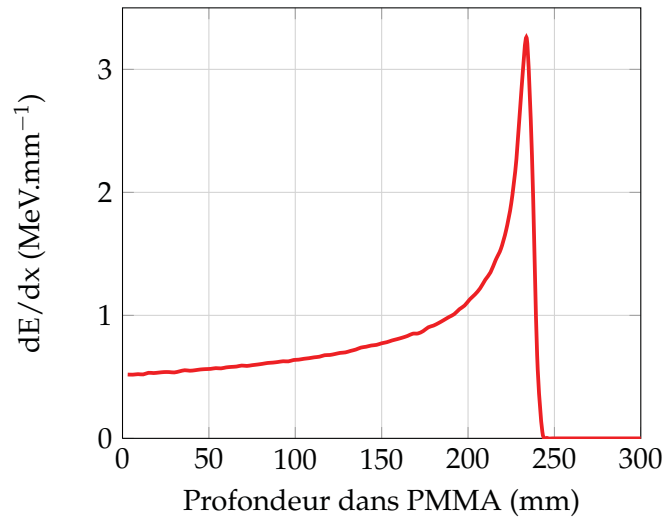


FIGURE 1.20 – Simulation avec le logiciel SRIM ([Ziegler et al.]) de la perte d'énergie en fonction de la profondeur, de protons de 208 MeV dans du PMMA.

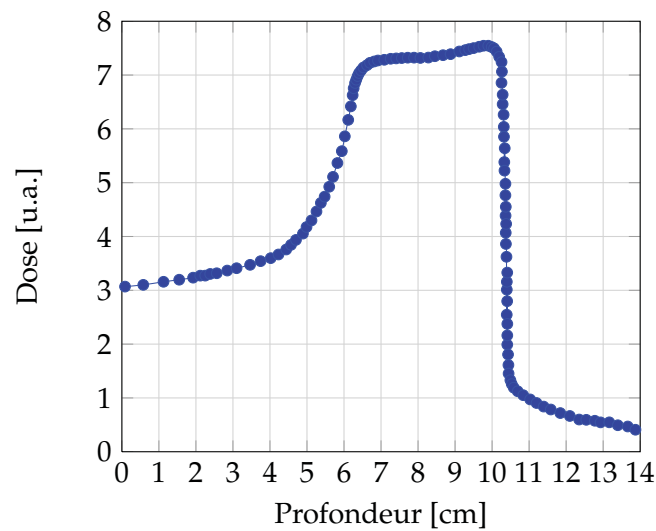


FIGURE 1.21 – Pic de Bragg étalé (SOBP) calculé dans de l'eau pour un faisceau d'ions carbone. Adapté de [Crespo, 2005].

1.3.2 L'hadronthérapie conformationnelle passive

L'hadronthérapie conformationnelle passive repose sur le conditionnement du faisceau à l'aide de collimateurs, de diffuseurs ou encore de dégradeurs afin d'obtenir un faisceau large le plus homogène possible. Le dégradeur permet de moduler l'énergie. Le diffuseur élargit le faisceau. Enfin l'étape de conformation est réalisée à l'aide d'un collimateur spécifique à chaque patient. Le compensateur

permet de conformer le faisceau à la partie distale de la tumeur. En théorie, cette méthode n'est pas sans inconvénient, car les ions induisent aussi des réactions nucléaires qui produisent, en amont, une fluence secondaire de particules susceptibles de contribuer à la dose totale.

Une seconde difficulté se pose concernant l'irradiation de la tranche la moins profonde de la tumeur (tranche proximale). En effet, c'est dans cette partie que la conformation de la distribution de dose est délicate à réaliser en raison de l'ouverture non ajustable du collimateur. Cette difficulté peut être réduite si l'on recourt à une collimation dynamique [Schardt et al., 2010]. La figure 1.22 présente le synoptique des irradiations passives.

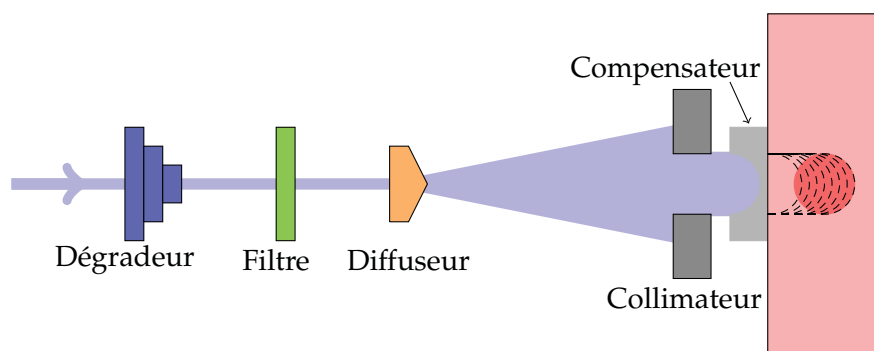


FIGURE 1.22 – Principe de la collimation passive. Le faisceau est conditionné par les différents étages afin d'irradier de manière homogène la tumeur, adapté de [Crespo, 2005].

1.3.3 L'hadronthérapie active par faisceaux guidés avec modulation d'intensité

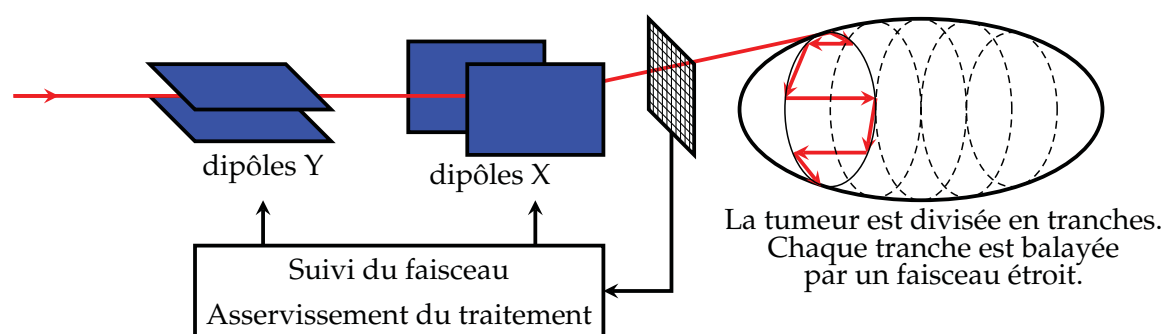


FIGURE 1.23 – Principe de la collimation active. Le faisceau est focalisé et asservi afin de balayer la tumeur pour l'irradier de manière homogène, adapté de [Crespo, 2005].

A la différence des traitements passifs qui découpent la tumeur en tranches, les traitements actifs par modulation d'intensité divisent la tumeur en voxels. Un

système composé de modules de focalisation, de balayage et d'asservissement irradie alors chaque voxel avec un faisceau étroit. La figure 1.23 illustre le principe de la modulation d'intensité. Cette technique se distingue des irradiations passives sur deux aspects principaux. D'une part, il y a beaucoup moins de matière qui intercepte le faisceau ; la fluence secondaire induite en amont est donc inférieure. D'autre part, les faisceaux étant ponctuels, la modulation d'intensité impose de travailler à des débits de dose très supérieurs à ceux des techniques passives. Ces deux techniques d'irradiation permettent en principe d'accroître la conformation des distributions de dose à la géométrie des tumeurs.

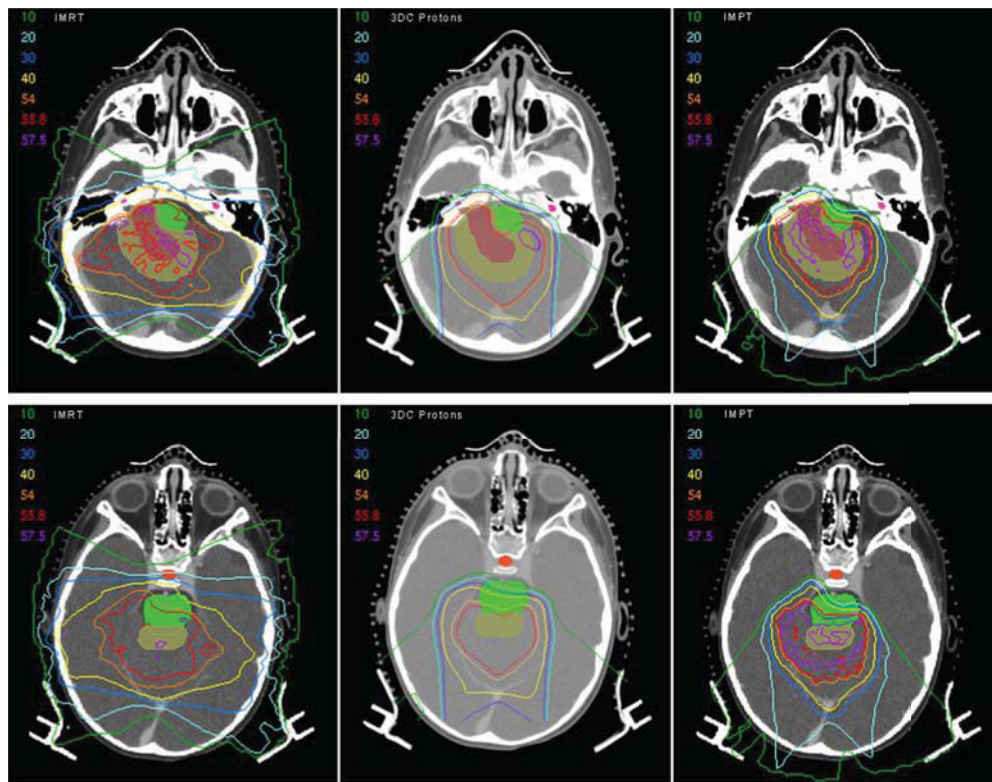


FIGURE 1.24 – Plans de traitement d'une radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, d'une protonthérapie passive et d'une protonthérapie par modulation d'intensité dans le plan axial au niveau de la cochlée (en haut) et des lobes temporaux de la glange pituitaire (en bas). Le volume macroscopique est en rouge et le volume anatomo-clinique en jaune. Les plans de traitement des protonthérapies épargnent davantage les cochlées (en magenta plein), les lobes temporaux ainsi que la glande pituitaire (en rouge plein) (organes à risques). La modulation d'intensité par faisceaux de protons montre des degrés de conformation accrus par rapport à la technique passive, adapté de [MacDonald et al., 2008].

La figure 1.24 montre différentes distributions de dose obtenues pour différentes techniques de traitement : radiothérapie par modulation d'intensité, protonthérapie passive et par modulation d'intensité dans le cas du traitement de l'épen-

dymome (tumeur du système nerveux central). Lorsque elle touche les enfants, il s'agit bien souvent d'une pathologie intracrânienne. Les organes à risques comme les cochlées, les lobes temporaux ou encore la glande pituitaire, sont davantage épargnés par rapport à la modulation d'intensité en radiothérapie par faisceaux de photons. Par ailleurs, la protonthérapie par modulation d'intensité présente un degré de conformation supérieur à celui des techniques passives.

1.3.4 L'hadronthérapie aujourd'hui

Selon les données centralisées par le Particle Therapy Cooperative Group (PT-COG), à la fin de l'année 2010, près de 65000 patients ont été traités par hadronthérapie depuis 1994, dont 58000 patients environ par faisceaux de protons et 7000 par faisceaux d'ions carbone. En parallèle, environ 200000 patients sont traités chaque année en France par radiothérapie conventionnelle. L'hadronthérapie n'est pas une technique nouvelle, mais elle nécessite une infrastructure conséquente qui rend son accès relativement difficile par rapport à la radiothérapie conformationnelle par faisceaux de photons. Le tableau 1.2 dresse un état des lieux de la répartition des centres dans le monde ainsi que de leur activité clinique.

1.4 La pratique clinique de l'hadronthérapie

L'hadronthérapie utilise principalement des faisceaux de protons et d'ions carbone. L'utilisation des protons trouve une justification historique. En revanche, la justification des ions carbone est double. D'une part, ils possèdent des propriétés balistiques intéressantes. D'autre part, ils offrent le meilleur compromis entre efficacité biologique et queue de distribution de dose (il s'agit de notions qui seront définies au chapitre suivant). L'utilisation clinique des protons et des ions carbone n'est pas rigoureusement la même.

1.4.1 Utilisation des protons

Les propriétés balistiques des protons permettent de réduire d'un facteur 2 à 3 les dépôts de dose dans les tissus sains [Taheri-Kadkhoda et al., 2008]. Ceci permet d'améliorer potentiellement le contrôle tumoral tout en réduisant les complications et séquelles tardives. Cependant, les systèmes d'irradiation passifs induisent un flux de neutrons secondaires toxiques. Ceci est contrebalancé par la modulation d'intensité qui réduit notablement ce flux secondaire. Vingt ans d'expérience au Massachusetts General Hospital (MGH) de Boston permettent de conclure à une réduction de 50 % de carcinogénèses radio-induites [Noël et al., 2003],[Habrand et al., 2009] pour des traitements par faisceau de protons.

Les tumeurs pédiatriques restent un défi permanent en raison de la longévité potentielle des patients après traitement. Dans ce contexte, la protonthérapie trouve une place de choix dans l'arsenal thérapeutique contre les cancers pédiatriques.

Pays	Accélérateur	Energie	Particules	Mise en service	Nbre de patients traités (12/2011)
Russie	Synchrotron	250 MeV	${}^1_1H^+$	1969	4246
	Synchrotron	1 GeV	${}^1_1H^+$	1975	1372
	Cyclotron	200 MeV	${}^1_1H^+$	1999	828
Suisse	Cyclotron	250 MeV	${}^1_1H^+$	1996	1107
Suède	Cyclotron	200 MeV	${}^1_1H^+$	1989	1000
Angleterre	Cyclotron	62 MeV	${}^1_1H^+$	1989	2151
USA	Synchrotron	250 MeV	${}^1_1H^+$	1990	15000
	Cyclotron	60 MeV	${}^1_1H^+$	1994	1391
	Cyclotron	235 MeV	${}^1_1H^+$	2001	5562
	Cyclotron	200 MeV	${}^1_1H^+$	2004	1421
	Synchrotron	250 MeV	${}^1_1H^+$	2006	3400
	Cyclotron	230 MeV	${}^1_1H^+$	2006	3461
	Cyclotron	320 MeV	${}^1_1H^+$	2009	623
	Cyclotron	230 MeV	${}^1_1H^+$	2010	367
	Cyclotron	230 MeV	${}^1_1H^+$	2010	433
	Cyclotron	230 MeV	${}^1_1H^+$	2010	-
France	Cyclotron	230 MeV	${}^1_1H^+$	1991	5634
	Cyclotron	65 MeV	${}^1_1H^+$	1991	4209
Afrique du Sud	Cyclotron	200 MeV	${}^1_1H^+$	1993	521
Japon	Synchrotron	800 MeV.u ⁻¹	${}^{12}_6C^{6+}$	1994	6569
	Cyclotron	235 MeV	${}^1_1H^+$	1998	772
	Synchrotron	230 MeV	${}^1_1H^+$	2001	3198
	Synchrotron	250 MeV	${}^1_1H^+$	2001	2166
	Synchrotron	320 MeV.u ⁻¹	${}^{12}_6C^{6+}$	2002	788
	Synchrotron	235 MeV	${}^1_1H^+$	2003	1175
	Synchrotron	235 MeV	${}^1_1H^+$	2008	1378
	Synchrotron	400 MeV.u ⁻¹	${}^{12}_6C^{6+}$	2010	271
	Synchrotron	250 MeV	${}^1_1H^+$	2011	-
Chine	Cyclotron	230 MeV	${}^1_1H^+$	2004	1078
	Synchrotron	400 MeV.u ⁻¹	${}^{12}_6C^{6+}$	2006	159
Italie	Cyclotron	60 MeV	${}^1_1H^+$	2002	290
	Synchrotron	430 MeV.u ⁻¹	${}^{12}_6C^{6+} / {}^1_1H^+$	2011	5
Corée du sud	Cyclotron	230 MeV	${}^1_1H^+$	2007	810
Allemagne	Cyclotron	72 MeV	${}^1_1H^+$	1998	1859
	Cyclotron	250 MeV	${}^1_1H^+$	2009	895
	Synchrotron	250 MeV	${}^1_1H^+$	2009	568
	Synchrotron	430 MeV.u ⁻¹	${}^{12}_6C^{6+}$	2009	94
Canada	Cyclotron	72 MeV	${}^1_1H^+$	1995	161
Pologne	Cyclotron	60 MeV	${}^1_1H^+$	2011	11

TABLE 1.2 – Etat des lieux de la pratique de l’hadronthérapie dans le monde. Données centralisées par PTCOG (<http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html>).

Sur 108 enfants traités au CPO entre 1994 et 2007, le taux de survie sans récurrence à 5 ans observé est de 74%. Les pathologies traitées sont les tumeurs osseuses, les sarcomes des tissus mous, les crâniopharyngiomes, les gliomes de bas grade de la voie optique ou du troisième ventricule et les méningiomes [[Habrand et al., 2009](#)].

1.4.2 Utilisation clinique des ions carbone

Les ions carbone possèdent, en plus des propriétés balistiques que nous venons d'évoquer, une efficacité biologique accrue. Cette propriété supplémentaire ouvre la voie des traitements des tumeurs radioresistantes à la radiothérapie conformationnelle par faisceaux de photons. Une revue de la littérature a permis d'identifier les pathologies pour lesquelles l'hadronthérapie par ions carbone semble indiquée [[HAS, 2010](#)] :

- Carcinomes adénoïdes kystiques ;
- Tumeurs des sinus de la face et des glandes salivaires ;
- Mélanome muqueux ;
- Chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne ;
- Sarcomes du squelette axial et des tissus mous, non résecables ou en résection incomplète ;
- Récidives locales non résecables des cancers du rectum ;
- Hépatocarcinomes de grande taille (diamètre supérieur à 4-5cm) ;
- Mélanomes choroïdes et tumeurs oculaires ;
- Tumeurs de la prostate ;
- Tumeurs du col de l'utérus ;
- Tumeurs pulmonaires non à petites cellules de stade I.

La dénomination des différentes pathologies est définie par l'histologie des tissus infiltrés. Ainsi, le carcinome est un cancer qui se développe dans les tissus épithéliaux (peau, muqueuse, glandes endocrines et exocrines etc.). Le sarcome définit les cancers des tissus conjonctifs ou qui en dérivent (os, muscle, etc.). Le mélanome se développe aux dépens des mélanocytes (cellules qui pigmentent la peau et les poils). Le chordome est une tumeur maligne qui se développe dans la corde, axe primitif de l'embryon. Les restes de cordes se localisent chez l'adulte dans les disques cartilagineux disposés entre les vertèbres. Dans 60% des cas, les chordomes sont localisés au niveau de l'os sphénoïde, qui supporte la base du crâne, 10% au niveau de la partie antérieure de la colonne vertébrale et les 30% restant au niveau du sacrum. Le chondrosarcome désigne les cancers se développant aux dépens des cartilages.

Schulz-Ertner *et al* [[Schulz-Ertner et al., 2004](#)] et Combs *et al* [[Combs et al., 2010](#)] ont dressé un état des lieux de l'hadronthérapie par ions carbone sur plus de 150 patients traités au Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) à Darmstadt entre 1997 et 2002 et près de 80 patients traités entre 2009 et 2010 au centre d'hadronthérapie de Heidelberg (Heidelberg Ion Therapy Center, HIT).

La [tableau 1.3](#) dresse la liste exhaustive des 150 patients traités au GSI. Ceux-ci ont été traités par hadronthérapie par modulation d'intensité afin d'optimiser le

degré de conformation aux volumes tumoraux. Le standard thérapeutique qu'il s'en est dégagé table sur une dose biologique équivalente totale de 60 GyE (Gray Equivalent) répartie sur 20 fractions. Ce standard permet d'obtenir des contrôles tumoraux à 3 ans compris entre 62% pour les carcinomes adénocystiques et 100 % pour les chondrosarcomes.

Histologie	Nbre de patients	Modalité de traitement
Chordome		
base du crâne	54	$^{12}_6\text{C}^+$
colonne vertébrale	8	$^{12}_6\text{C}^+$ / RTC
sacrum	8	$^{12}_6\text{C}^+$ / RTC
Chondrosarcomes de bas grade		
base du crâne	33	$^{12}_6\text{C}^+$
colonne vertébrale	1	$^{12}_6\text{C}^+$
Carcinomes adénocystiques	21	$^{12}_6\text{C}^+$ / RTC
Méningiomes		
grade 2	2	$^{12}_6\text{C}^+$ / RTC
grade 3	6	$^{12}_6\text{C}^+$ / RTC
Myoblastomes	1	$^{12}_6\text{C}^+$ / RTC
Schwannomes malins	2	$^{12}_6\text{C}^+$ / RTC
Chondroblastomes	1	$^{12}_6\text{C}^+$
Chondrosarcomes de haut grade	1	$^{12}_6\text{C}^+$
Carcinomes épidermoïdes	1	$^{12}_6\text{C}^+$ / RTC
Réirradiations		
Chordome de la base du crâne	7	$^{12}_6\text{C}^+$ / RTC
Carcinomes adénocystique	3	$^{12}_6\text{C}^+$ / RTC
Méningiomes de grade 3	7	$^{12}_6\text{C}^+$ / RTC

TABLE 1.3 – Histologie et modalité de traitement des 150 patients traités au GSI entre 1997 et 2002, adapté de [Schulz-Ertner et al., 2004].

Une étude systématique de la littérature menée par la Haute Autorité de Santé (HAS) a statué dans un rapport préliminaire paru en février 2010 que [HAS, 2010] :

« [...] Au total, l'analyse de la littérature la plus récente à ce jour et les rapports d'agences d'évaluation sont concordants pour indiquer qu'il n'existe pas assez de données disponibles, en particulier d'études comparatives, pour conclure définitivement sur la balance efficacité-sécurité. L'hadronthérapie par ions carbone apparaît comme une technique prometteuse pour le traitement de certaines tumeurs inopérables, non résecables ou radiorésistantes entourées de tissus sains radiosensibles et relève actuellement du champ de la recherche clinique. [...] »

Etant donné la taille et le coût des infrastructures nécessaires au traitement des patients par hadronthérapie, le réel bénéfice doit être démontré. La lumière sur ces bénéfices ne peut être faite que par des essais cliniques de phase III. Ce sont des essais de grande envergure, conduits sur plusieurs milliers de patients représentatifs de la population de malades à laquelle le traitement est destiné.

1.4.3 Essais cliniques

Selon Michael Goitein [Goitein, 2010], les essais cliniques doivent distinguer les bénéfices des protons et des ions carbone. Afin de faire la lumière sur les bénéfices des protons, il suggère que des études soient menées entre des traitements de radiothérapie conformationnelle par photons et par protons à doses constantes. Ainsi on peut apprécier le bénéfice lié aux propriétés balistiques des protons. Afin d'apporter des éléments tangibles pour statuer sur les traitements par ions carbone, il suggère de comparer à doses biologiques identiques, des traitements par protons et par ions carbone. Ainsi, à degré de conformation quasiment identique, seule l'efficacité biologique change et les bénéfices en deviennent appréciables.

Les paramètres retenus sont le contrôle tumoral et le taux de survie à 5 ans. Le taux de complication dans les tissus avoisinants est une observable supposée fiable car, en principe, les protons comme les ions permettent de réduire le volume de tissus sains irradiés. Cependant, la véritable définition d'observables de contrôle n'est pas simple. Il faut supposer que les réponses tardives seront les mêmes. Or, la radiosensibilité des personnes est loin d'être un phénomène standard. Cela suppose de travailler sur des cohortes de patients ayant la même hygiène de vie et souffrant des mêmes pathologies. De tels échantillons sont difficiles à constituer. De plus, l'espérance de vie intrinsèque des individus biaise considérablement l'estimation propre des complications tardives. Pour toutes ces raisons, les études comparatives ne sont pas triviales à mener et surtout à analyser avec le moins de biais possibles.

Des essais cliniques ont été rapportés par Suit *et al* [Suit *et al*, 2010] pour le traitement de chordomes et de chondrosarcomes de la base du crâne, de chondromes du sacrum, de mélanomes uvéals, de carcinomes épidermoïdes, de carci-

nomes adénocystiques, de tumeurs pulmonaires non à petite cellules, d'hépatocarcinomes et de carcinomes prostatiques, par faisceaux de protons et d'ions carbone.

Les critères de comparaison retenus sont la probabilité de contrôle tumoral (Tumor Control Probability, TCP), la probabilité de complications (Normal Tissue Complication Probability, NTCP) et la dose biologique équivalente (Biological Equivalent Dose, BED).

La première difficulté mise en avant par ces études réside dans le fait que les BED nécessaires en protonthérapie et en hadronthérapie par ions carbone ne sont pas identiques. Par conséquent, les valeurs de probabilité de contrôle tumoral et de probabilité de complications aux tissus sains ne sont pas directement comparables.

Le recensement des données cliniques disponibles a permis d'établir que, pour le moment, une comparaison directe des traitements ne serait pas pertinente. Les doses requises par fraction pour chaque type de traitement ne sont pas les mêmes. Les modèles de calcul d'efficacité biologique relative diffèrent d'un centre à l'autre. La définition des volumes anatomocliniques varie d'un centre à l'autre, et au sein d'un même centre varie d'un patient à l'autre. La délinéation des volumes est opératoire dépendante. En effet, cette étape est sujette à l'habitude du praticien ainsi qu'à son interprétation des images. Il n'y a pas assez de recul pour que des protocoles et autres guides de bonnes pratiques aient vu le jour. Enfin, les périodes de suivi post thérapeutique n'offrent qu'une vision parcellaire, car cette étape n'est pas systématique.

Preston *et al* [DL *et al*, 2003] ont rapporté que parmi les 442 décès par cancers recensés, suite aux bombardements de Nagasaki et Hiroshima, 35 % se sont produits entre 40 et 50 ans après exposition. L'évaluation d'effets secondaires tardifs nécessite des périodes d'études longues. Les cohortes de patients sont faibles pour le moment. Même si des patients ont été traités il y a plus de 20 ans, les protocoles d'irradiation n'étaient pas bien définis si bien qu'une fois de plus, les conclusions risquent d'être fortement biaisées.

A retenir : La radiothérapie externe a gagné en précision grâce aux développements visant à améliorer la conformation des distributions de dose à la géométrie des volumes prévisionnels. L'avènement des accélérateurs comme les cyclotrons et les synchrotrons, a permis d'exploiter les propriétés balistiques remarquables des ions dans le cadre de l'hadronthérapie. Cette technique s'avère particulièrement intéressante dans le traitement de tumeurs dont la proximité avec les tissus sains avoisinants est critique. Cependant, à ce jour, cette technique est sous le joug de la controverse en Europe car, il n'existe aucune étude clinique d'envergure visant à démontrer les bénéfices, voire la supériorité des ions pour traiter de telles pathologies.

Aspects fondamentaux de l'hadronthérapie

Préambule : Les ions présentent des propriétés intéressantes pour le traitement de certains types de cancers. Ces propriétés balistiques et biologiques sont définies par la nature des interactions des ions avec les tissus biologiques. Il s'agit des interactions électromagnétiques et nucléaires. Le chapitre 2 est structuré en trois parties. La première partie aborde les interactions électromagnétiques tandis que la seconde partie traite des interactions nucléaires. Les propriétés balistiques et biologiques des ions seront introduites au cours de la troisième partie.

Sommaire

2.1 Les interactions électromagnétiques	33
2.2 Les interactions nucléaires	41
2.3 Les propriétés balistiques et biologiques des faisceaux de hadrons	52

2.1 Les interactions électromagnétiques

2.1.1 La notion de pouvoir d'arrêt

Parce qu'un ion est chargé, il crée dans l'espace un champ électrique \vec{E} tel que toute charge q présente dans son voisinage subit une force coulombienne $\vec{F} = q\vec{E}$. Supposons un cas simple où un ion incident, de numéro atomique Z , possédant une vitesse \vec{v} , en translation rectiligne uniforme le long d'un axe Ox , passe à une distance b d'un électron supposé au repos (cf. figure 2.1).

L'ion cède une partie de son énergie cinétique à l'électron au cours de l'interaction. L'impulsion communiquée à l'électron s'écrit :

$$\Delta p = \int_{-\infty}^{+\infty} \|\vec{F}\| dt = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{x^2 + b^2} dt \quad (2.1)$$

où Ze est la charge de l'ion, ϵ_0 est la permittivité diélectrique du vide ($\epsilon_0 = 8,854187 \cdot 10^{-12} \text{ F.m}^{-1}$), b est le paramètre d'impact de la réaction et x est la distance séparant l'électron de l'ion projetée sur l'axe d'incidence. Pour des raisons de symétrie,

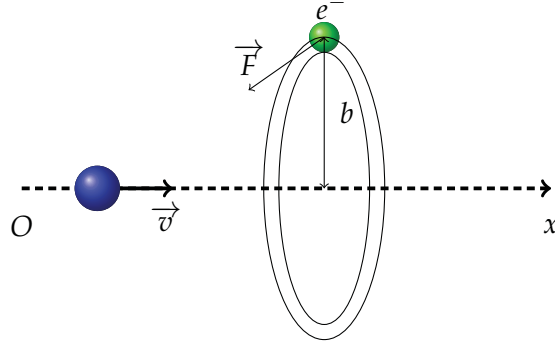


FIGURE 2.1 – Description du système d'étude.

seule la composante perpendiculaire à l'axe de translation demeure. Dans ce cas, l'équation 2.1 se réécrit :

$$\Delta p = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{\mathcal{Z}e^2b}{(x^2 + b^2)^{3/2}} dt \quad (2.2)$$

En posant $dt = \frac{dx}{v}$, il s'en suit :

$$\Delta p = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{\mathcal{Z}e^2b}{(x^2 + b^2)^{3/2}} \frac{dx}{v} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{\mathcal{Z}e^2b}{v} \int_{-\infty}^{+\infty} (x^2 + b^2)^{-3/2} dx \quad (2.3)$$

Après intégration de l'équation 5.2, on obtient :

$$\Delta p = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{2\mathcal{Z}e^2}{vb} \quad (2.4)$$

La quantité d'énergie cédée à l'électron (perdue par l'ion) est :

$$\Delta E_b = - \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \frac{2\mathcal{Z}^2e^4}{m_e v^2 b^2} \quad (2.5)$$

où m_e est la masse de l'électron. Le signe moins exprime la perte d'énergie. On remarque que la quantité d'énergie cédée à l'électron est d'autant plus grande que le projectile est chargé ou que sa vitesse et/ou le paramètre d'impact (b) de la réaction sont faibles. Lorsque le paramètre d'impact est grand, la portée de la force coulombienne est moindre car elle est inversement proportionnelle à la distance quadratique séparant les charges. Lorsque la charge du projectile est grande, la force coulombienne augmente. En revanche, lorsque le projectile « va vite », tout se passe comme s'il avait moins de temps pour interagir par interaction coulombienne.

Dans le cas où l'on considère l'interaction d'un ion avec un matériau possédant une densité volumique d'électrons $\mathcal{N}\mathcal{Z}_e$, on considère une couronne définie

par une variation infinitésimale du paramètre d'impact db . L'ion perd alors une quantité d'énergie :

$$dE = 2\pi b db \Delta E_b \mathcal{N} \mathcal{Z}_e dx \quad (2.6)$$

En intégrant l'équation 2.6 sur le paramètre d'impact, entre les paramètres minimum, b_{min} , et maximum, b_{max} , on obtient :

$$-\frac{dE}{dx} = \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \frac{4\pi \mathcal{Z}^2 e^4}{m_e v^2} \mathcal{N} \mathcal{Z}_e \ln\left(\frac{b_{max}}{b_{min}}\right) \quad (2.7)$$

Il ne reste alors plus qu'à déterminer b_{min} et b_{max} . D'un point de vue classique, en admettant que la masse de l'ion incident, \mathcal{M} , est très grande par rapport à celle d'un électron, le changement de vitesse de l'électron est $2 \times v$ où v est la vitesse du projectile dans le référentiel du laboratoire, lorsque $b_{min}=0$. Dans ce cas l'énergie cinétique est maximale et vaut : $t_e = 2m_e v^2$. D'après l'équation 2.5, on obtient :

$$b_{min} = \frac{\mathcal{Z}e^2}{4\pi\epsilon_0 v^2 m_e} \quad (2.8)$$

De même, lorsque b est maximum, il faut que l'énergie cinétique transférée à l'électron soit au moins égale à l'énergie moyenne d'ionisation, noté I . Ainsi,

$$b_{max} = \frac{\mathcal{Z}e^2}{2\pi\epsilon_0 \sqrt{2v^2 m_e I}} \quad (2.9)$$

Il en découle l'équation de Bethe :

$$-\frac{dE}{dx} = \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \frac{2\pi \mathcal{Z}^2 e^4}{m_e v^2} \mathcal{N} \mathcal{Z}_e \left[\ln\left(\frac{2m_e v^2}{I}\right) \right] \quad (2.10)$$

Dans le cas non classique, b_{min} doit être au moins de l'ordre de la demie longueur d'onde de de Broglie, en vertu du principe d'incertitude d'Heisenberg, tel que :

$$b_{min} = \frac{h}{2p} = \frac{h}{2\gamma m_e \beta c} \quad (2.11)$$

L'électron est supposé en orbite avec une période de révolution τ_R . Pour que l'ion interagisse avec l'électron, il faut que le temps d'interaction soit au moins égale à une période de révolution. Le temps d'interaction est donné par $\tau_i = b_{max} \sqrt{1 - \beta^2} / v$, pour tenir compte de la contraction de Lorentz qui a lieu à haute vitesse. La période de révolution de l'électron est notée $\tau_R = h/I$. Ainsi, lorsque $\tau_R = \tau_i$,

$$b_{max} = \frac{\gamma h \beta c}{I} \quad (2.12)$$

Il en découle l'équation de Bethe et Bloch :

$$-\frac{dE}{dx} = \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \frac{4\pi \mathcal{Z}^2 e^4}{m_e c^2 \beta^2} \mathcal{N} \mathcal{Z}_e \left[\ln\left(\frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{I}\right) \right] \quad (2.13)$$

Avec, I le potentiel moyen d'ionisation du milieu d'interaction, $\gamma = (1 - \beta^2)^{-1/2}$ facteur de contraction de Lorentz et $\beta = v/c$.

Si l'on rajoute les effets d'écrantage de charges et des corrections de densité de charge, la formule de Bethe et Bloch s'écrit :

$$-\frac{dE}{dx} = \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \frac{4\pi Z^2 e^4}{m_e c^2 \beta^2} \mathcal{N} Z_e \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right) \right] \quad (2.14)$$

où δ est un coefficient qui permet de corriger les effets de densité de charge.

La relation de Bethe et Bloch détermine le pouvoir d'arrêt des ions dans un milieu et traduit la quantité d'énergie par unité de longueur cédée par un ion.

Jusqu'à présent nous avons uniquement considéré des interactions avec les électrons. Or, on peut très bien envisager des interactions avec les noyaux car eux aussi sont chargés. Si on reprend l'équation 2.5, à vitesse et paramètre d'impact identiques :

$$\Delta E_{b,n} \sim \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \frac{2Z^2 e^4}{Am_p v^2 b^2} \quad (2.15)$$

Si on fait le rapport des équations 2.5 et 2.15, on obtient le rapport des quantités d'énergie cédée à l'électron et au noyau :

$$\frac{\Delta E_b}{\Delta E_{b,n}} \sim \frac{Am_p}{m_e} \quad (2.16)$$

Sachant qu'il existe un rapport ~ 2000 entre la masse d'un proton et celle d'un électron, on s'aperçoit que la quantité d'énergie cédée au noyau est négligeable.

2.1.2 Evolution du pouvoir d'arrêt en fonction de l'énergie cinétique du projectile

Comme nous venons de le voir, le pouvoir d'arrêt est une grandeur qui permet de déterminer la perte d'énergie par unité de longueur d'un ion dans un milieu d'interaction. La figure 2.2 illustre l'évolution du pouvoir d'arrêt d'une particule α en fonction de son énergie cinétique dans du PMMA. Le pouvoir d'arrêt total se décompose en une contribution dite électronique, dominante à partir de 0,1 MeV et une composante dite nucléaire dont les effets commencent à se manifester pour des énergies inférieures à 0,1 MeV.

Le terme nucléaire ne traduit pas l'existence d'interactions nucléaires mais suppose qu'à faible énergie, le projectile cesse d'interagir uniquement avec le cortège électronique du milieu mais avec l'atome cible dans son ensemble.

En effet, la manière dont le projectile « perçoit » le milieu d'interaction dépend fortement de son énergie cinétique. Supposons un projectile possédant une grande énergie cinétique initiale (i.e. bien supérieure à 0,1 MeV ici). Il « perçoit » principalement le cortège électronique des noyaux composant le milieu. Chaque interaction

conduit à un transfert d'énergie et l'ion perd de la vitesse. La quantité d'énergie qu'il cède augmente à mesure que sa vitesse diminue et son pouvoir d'arrêt augmente ($dE/dx \propto 1/v$).

A mesure que la vitesse du projectile diminue, elle devient comparable à celle des électrons et le projectile se rhabille, sa charge diminue tout comme son pouvoir d'arrêt ($dE/dx \propto Ze$).

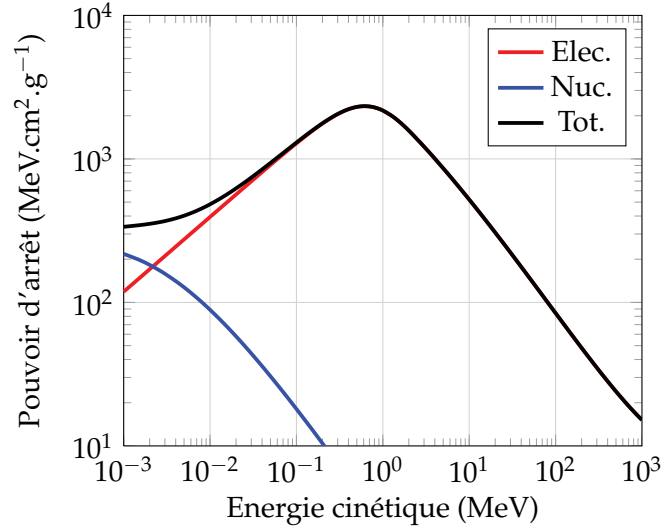


FIGURE 2.2 – Pouvoirs d'arrêt électronique, nucléaire et total de particules α en fonction de leur énergie cinétique dans du PMMA. Données provenant de la base ASTAR (physics.nist.gov/PhysRefData/Star/text/ATAR.html).

C'est ce qui justifie le maximum vers 0,5 MeV. A plus basse énergie il y a compétition entre les transferts de charges et les interactions entre les projectiles et les charges du milieu, ce qui a pour conséquence de diminuer le pouvoir d'arrêt.

2.1.3 Evolution du pouvoir d'arrêt en fonction du parcours du projectile

Parallèlement à la notion de pouvoir d'arrêt, on peut introduire la notion de parcours. Le parcours des ions est défini comme :

$$\mathcal{R} = \int_{E_0}^0 \left(-\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE \quad (2.17)$$

où E_0 est l'énergie cinétique initiale des ions.

Le parcours de l'ion est la distance qui lui est nécessaire pour perdre toute son énergie dans le milieu. Etant donné que la masse de l'ion est très supérieure à celle de l'électron, l'angle de diffusion est faible si bien que l'on peut considérer que l'ion se déplace en ligne droite.

Si l'on trace maintenant la courbe du pouvoir d'arrêt en fonction du parcours des ions, on obtient les courbes (normalisées par rapport au maximum du pouvoir d'arrêt) de la figure 2.3.

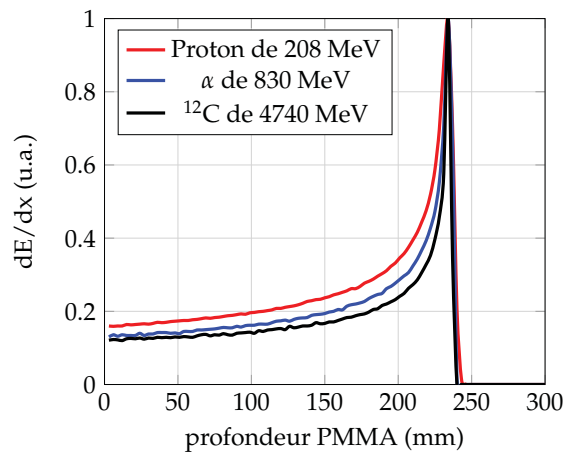


FIGURE 2.3 – dE/dx (simulées avec SRIM) en fonction du parcours des ions dans du PMMA pour des protons, des particules α et ions carbone.

Ces courbes tendent à elles seules à justifier l'utilisation des ions pour le traitement des tumeurs profondes. En effet, on remarque sur ces courbes que la quantité d'énergie par unité de longueur que l'ion peut céder augmente avec le parcours de ions jusqu'à atteindre un maximum en fin de parcours. Les ions déposent peu d'énergie en début de parcours et beaucoup en fin.

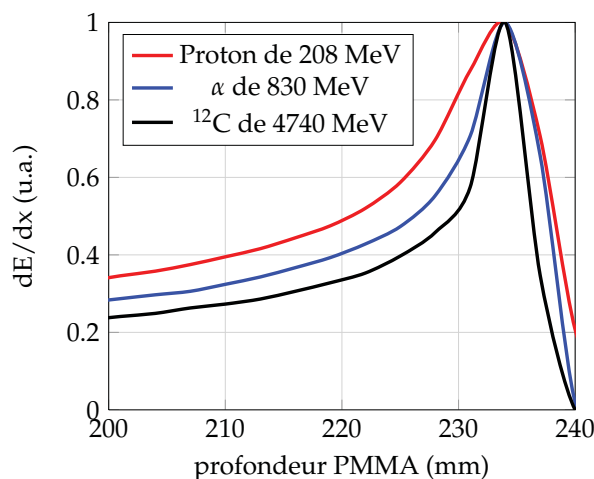


FIGURE 2.4 – Agrandissement des courbes de la figure 2.3 sur la profondeur du pic de Bragg.

Le figure 2.4 montre un agrandissement de la figure 2.3 dans la région du pic de Bragg. On peut y voir que le pic est plus étroit pour des ions carbone que pour des protons. Cette dispersion, *straggling* en anglais, est la conséquence des diffusions multiples. En réalité, l'ion diffuse au cours de sa trajectoire. Ces processus d'interaction étant stochastiques, la perte d'énergie d'un ion est un processus statistique. Cependant, plus l'ion est chargé et/ou massif et moins cette dispersion est importante (cf. figure 2.5).

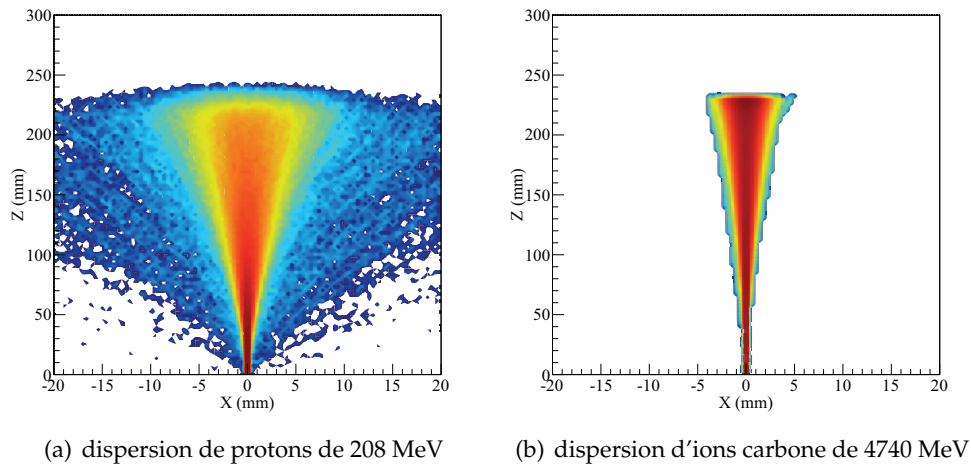


FIGURE 2.5 – Dispersion des ions en fonction de la profondeur dans du PMMA, simulé avec GEANT4 : (a) protons de 208 MeV (b) ions carbone de 4740 MeV.

2.1.4 Pouvoir d'arrêt, transfert d'énergie linéique et densité d'ionisation

Le Transfert d'Énergie Linéique (TEL) est une grandeur très importante pour comprendre le lien entre la dose et l'effet biologique induit. Elle permet de caractériser la quantité d'énergie transférée par l'ion incident aux électrons secondaires du milieu produits par ionisation, qui sera absorbée ensuite plus ou moins localement.

En effet, à chaque ionisation, une particule primaire cède une partie de son énergie à au moins un électron. Chaque particule secondaire possède donc une certaine quantité d'énergie cinétique, et peut déposer toute ou partie de son énergie localement. Bien entendu, la notion de localité dépend du parcours des électrons secondaires, et donc de leur énergie.

Généralement, on considère une énergie cinétique limite notée Δ telle que toute particule secondaire émise avec une énergie cinétique supérieure à Δ est considérée comme électron δ . Les électrons δ seront considérés comme des particules secondaires distinctes alors que les électrons dont l'énergie est inférieure à Δ appartiennent à la trace de l'ion primaire. Le TEL est défini par rapport au pouvoir

d'arrêt :

$$TEL = \left. \frac{dE}{dx} \right|_{\Delta} \quad (2.18)$$

Ceci signifie que l'on exclut l'énergie cinétique transmise aux électrons secondaires qui est supérieure à Δ . Ainsi le pouvoir d'arrêt est :

$$\frac{dE}{dx} = TEL_{\infty} \quad (2.19)$$

Le TEL est traditionnellement exprimé en $\text{keV}/\mu\text{m}$. A titre d'exemple, le tableau 2.1 donne quelques valeurs de TEL pour divers types de rayonnements [Podgorsak, 2003].

Type de RI	TEL ($\text{keV}/\mu\text{m}$)
RX de 3 MeV	0,3
e^- de 1 MeV	0,25
hadrons	100-200

TABLE 2.1 – Valeurs de TEL associées à divers types de rayonnements ionisants [Podgorsak, 2003].

Le TEL des protons utilisés en clinique est de l'ordre de 5 à 15 $\text{keV}.\mu\text{m}^{-1}$ [Carabe et al., 2012] tandis que celui des ions carbone s'étend de 10 à 500 $\text{keV}.\mu\text{m}^{-1}$ [NIRS-ETOILE, 2009]. Le TEL n'est pas directement mesurable, on peut seulement y accéder par le calcul. Cela suppose de calculer le spectre des particules secondaires, grandeur qui n'est accessible que par simulation.

La densité linéique d'ionisation (DLI) exprime le nombre de paires électrons/ions par unité de longueur créées par une particule incidente. La densité d'ionisation est définie comme :

$$DLI = \frac{TEL}{w} = \frac{dI}{dx} \quad (2.20)$$

où w est l'énergie moyenne nécessaire pour créer une paire électron/ion. Ainsi, une particule de bas TEL sera à l'origine d'une faible densité locale d'ionisation tandis qu'une particule de haut TEL sera à l'origine d'une forte densité locale d'ionisation. Cette notion de densité d'ionisation est primordiale pour comprendre l'effet des rayonnements ionisants sur les tissus biologiques. En effet, ce sont ces électrons secondaires qui vont induire la mort des cellules par endommagement de leur ADN.

La figure 2.6 illustre de manière très schématique le lien entre le TEL d'une particule et la densité linéique d'ionisation. Il s'agit d'une portion de la trace d'un proton de 65 MeV et d'un ion carbone de 75 MeV.u⁻¹ dans du PMMA. La densité d'ionisation est beaucoup plus faible pour un proton que pour un ion carbone. A défaut de pouvoir quantifier le TEL de ces particules, on peut donner les pouvoirs d'arrêt. Ainsi, dans du PMMA, des protons de 65 MeV ont un pouvoir d'arrêt de

$\sim 12 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$, à la profondeur du pic de Bragg, alors que des ions carbone de 900 MeV ont un pouvoir d'arrêt de $\sim 384 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ à la profondeur du pic de Bragg.

Les propriétés que nous venons d'introduire sont intéressantes car les ions créent une distribution d'électrons très localisée, plus ou moins dense en fonction de leur nature. Nous verrons plus tard comment on peut tirer avantage de ces propriétés. Pour le moment, concentrons-nous sur un autre mode d'interaction des ions avec la matière, via des interactions nucléaires.

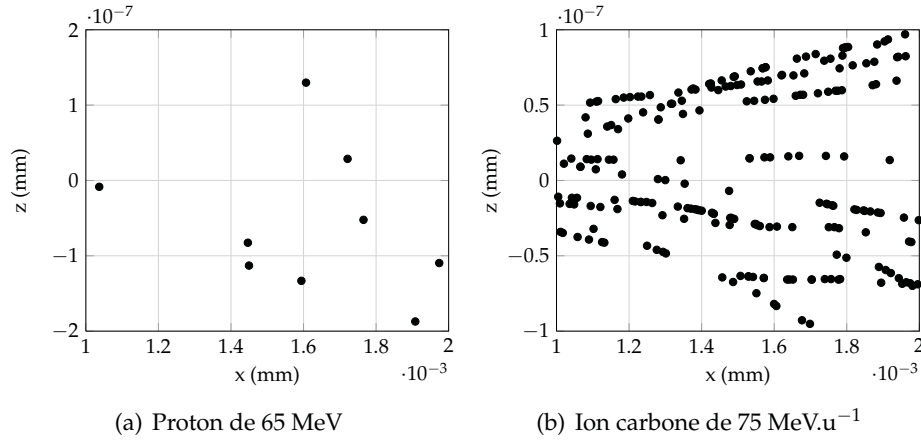


FIGURE 2.6 – Traces simulées avec Geant4 d'un proton de 65 MeV et d'un ion carbone de 75 MeV.u⁻¹ dans du PMMA. Les ions primaires sont émis de gauche à droite et les points noirs indiquent les lieux d'ionisation.

2.2 Les interactions nucléaires

Les énergies utilisées en hadronthérapie (~ 50 -250 MeV en protonthérapie et ~ 40 -400 MeV.u⁻¹ en hadronthérapie par ions carbone) sont suffisantes pour que les noyaux (projectiles et/ou cibles) se fragmentent. Ce sont ces processus de fragmentation que nous allons décrire dans le cadre de l'hadronthérapie, c'est-à-dire les fragmentations induites par collisions nucléaire entre un proton ou un ion ¹²C avec des cibles organiques (C-H-N-O, principalement). Dans un premier temps, nous nous contenterons d'une approche didactique, au travers d'une simulation.

2.2.1 Approche didactique des réactions nucléaires

Les réactions nucléaires sont à l'origine d'une distribution de particules secondaires. La figure 2.7 est une illustration de la distribution de particules secondaires, résidu de collisions nucléaires entre un faisceau d'ions carbone de 163 MeV.u⁻¹ et une cible de PMMA.

On distingue parmi les particules secondaires, des protons, des neutrons, des γ , des particules de numéro atomique $Z > 1$ et des radionucléides émetteurs de

positon. Dans le cas des ions carbone, ces réactions nucléaires sont à l'origine d'une queue de dépôt de dose au delà du pic de Bragg. La figure 2.8, obtenue à partir d'une simulation GEANT4, illustre ce propos. En effet, la courbe noire est la courbe de dose déposée dans du PMMA en fonction de la profondeur pour un faisceau d'ions carbone de 163 MeV.u^{-1} .

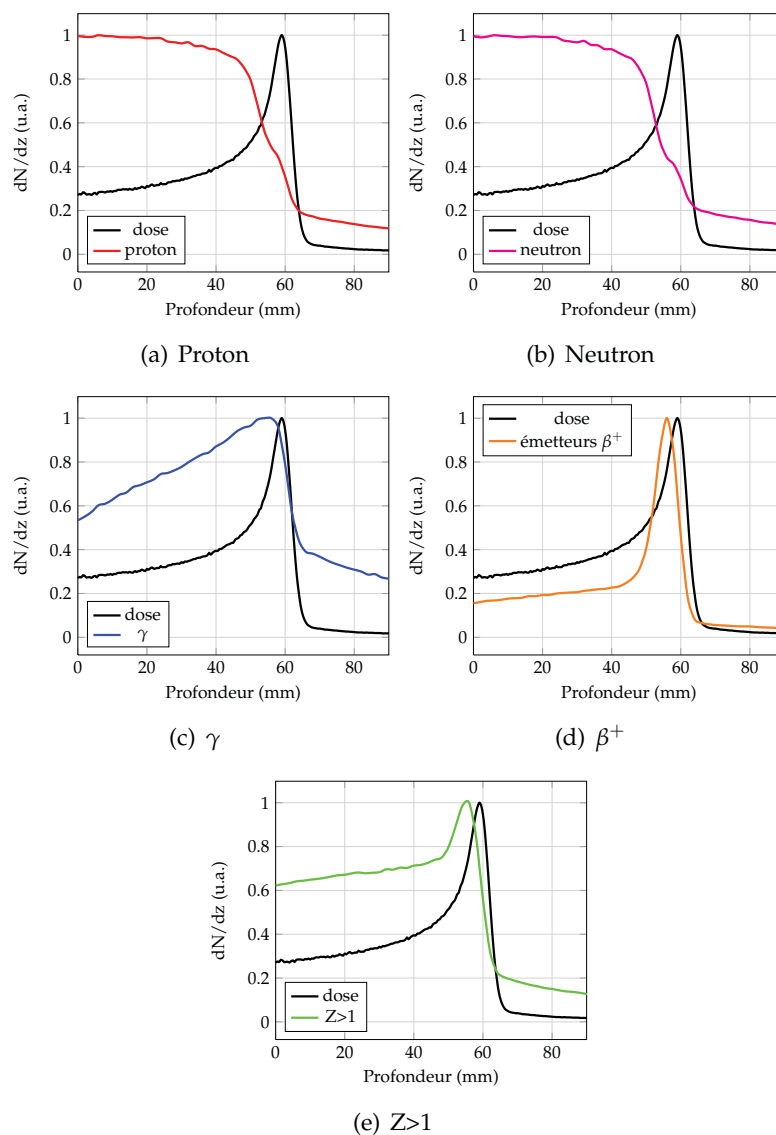


FIGURE 2.7 – Taux de production des particules secondaires obtenus par simulation GEANT4, issues des réactions de fragmentation d'un faisceau de ^{12}C de 163 MeV.u^{-1} en interaction avec une cible faite en matériau équivalent à du tissu mou. La courbe noire indique la dose déposée en fonction de la profondeur.

La courbe rouge représente la distribution de dose déposée par les ions pri-

maires tandis que la courbe bleue représente la distribution de dose des particules secondaires produites par collisions nucléaires. Ce sont ces particules secondaires qui sont à l'origine de la queue de dépôt de dose au delà du pic de Bragg.

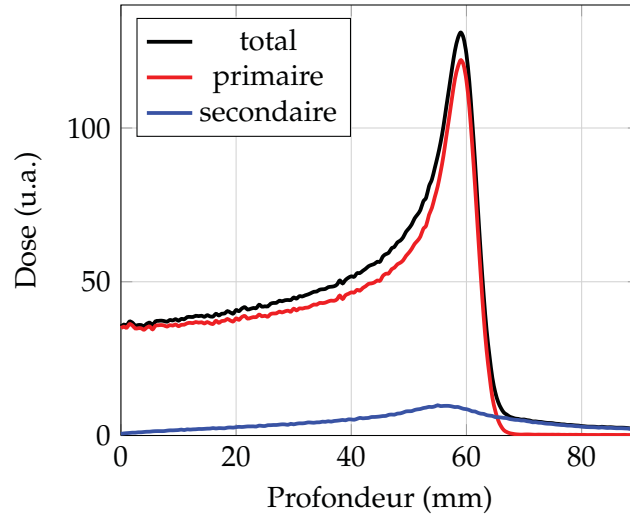


FIGURE 2.8 – Profil de dose simulé avec GEANT4 pour un faisceau d'ions ^{12}C de 163 MeV.u^{-1} en interaction avec un matériau équivalent à du tissu mou.

Nous allons décrire dans ce qui suit les différents mécanismes de la collision nucléaire.

2.2.2 Les mécanismes des collisions nucléaires

Les mécanismes de collisions nucléaires reposent sur deux paramètres : le paramètre d'impact b et l'énergie du faisceau.

Lorsque le paramètre d'impact b est supérieur à la somme des rayons du projectile (R_p) et de la cible (R_c), tel que $b > R_p + R_c$, la réaction est dominée par les effets coulombiens, en raison de la faible portée de l'interaction forte. A basse énergie, les trajectoires sont fortement déviées par répulsion coulombienne, alors qu'elle est négligeable à plus haute énergie. L'interaction nucléaire entre en jeu lorsqu'il y a recouvrement des noyaux, c'est-à-dire lorsque $b < R_p + R_c$.

Dans le cas des réactions dites périphériques, à basse énergie, la collision est dite profondément inélastique. Les noyaux échangent matière, énergie et impulsion et l'état du système est analogue à celui d'un état moléculaire à deux noyaux en rotation. A plus haute énergie, il y a abrasion des nucléons présents dans la zone de recouvrement. Il en résulte la formation d'un quasi-projectile ayant perdu peu d'impulsion et d'une quasi-cible, résidu de cette abrasion.

Les nucléons présents dans la zone de recouvrement forment un ensemble très excité qui se desexcite par l'émission de nucléons et d'autres particules comme des γ .

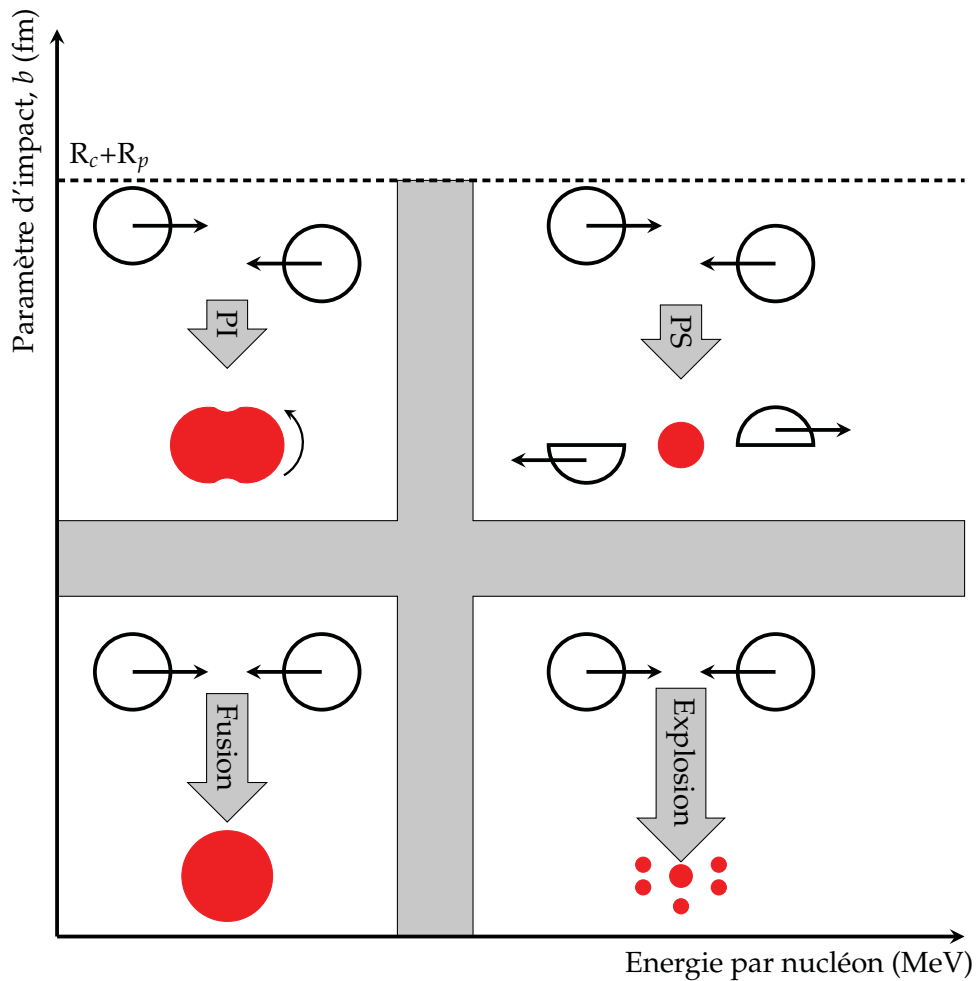


FIGURE 2.9 – Les différents mécanismes de collision en fonction de l'énergie et du paramètre d'impact. A faible énergie, on distingue le mécanisme de fusion (à faible valeur de b) du mécanisme de collision profondément inélastique (PI, à grande valeur de b). A plus haute énergie, on distingue le mécanisme d'explosion (à faible valeur de b) du mécanisme dit de "participant-spectateur" (PS, à grande valeur de b), inspiré de [Suraud, 1998].

Dans le cas des réactions centrales, telles que $b \ll R_p + R_c$ l'identité des deux noyaux isolés est perdue au profit de la formation d'un système unique hautement excité. A basse énergie, on parle alors de fusion complète.

A plus haute énergie, la fusion est incomplète. Il en résulte un noyau composé encore plus excité qui tend à se désexciter par l'émission de nucléons ou de structures plus complexes. Enfin à très haute énergie, le mécanisme dominant est plus explosif procédant de l'émission de nucléons et de fragments légers.

Ces différents mécanismes dépendent de la géométrie ainsi que de la masse des

noyaux entrant en collision. Par exemple, la collision entre deux noyaux identiques donne naissance à des phénomènes de compression-dilatation qui limitent le stockage de l'énergie et conditionnent les processus de désexcitation et de production de fragments secondaires [Suraud, 1998]. La figure 2.9 résume ces différents mécanismes de collision.

D'un point de vue formel, les collisions nucléaires peuvent être étudiées à la lumière de la dynamique des systèmes à \mathcal{N} corps. Cependant, en fonction de l'énergie incidente on distingue deux régimes.

A faible énergie ($E/A \sim 10$ MeV), le libre parcours moyen des nucléons dans un noyau est du même ordre de grandeur que celui-ci alors que leur longueur d'onde de de Broglie associée est grande. Les effets quantiques sont donc majoritaires. La dynamique des nucléons est gouvernée par l'existence d'un champ moyen d'interaction nucléon-nucléon. En effet, en raison des effets quantiques dominants, notamment le principe d'exclusion de Pauli, les nucléons interagissent peu par collision directe.

A plus haute énergie, c'est-à-dire $E/A \geq 500$ MeV, leur libre parcours moyen devient petit et leur longueur d'onde de de Broglie devient grande. Les effets quantiques deviennent négligeables et la dynamique de la collision est dominée par des processus de collisions binaires entre nucléons.

Entre ces deux extrêmes, la dynamique est à la fois gouvernée par des interactions de champ moyen, et par des collisions binaires [Suraud, 1995]. Les énergies mises en jeu en hadronthérapie sont de l'ordre de quelques centaines de MeV.u^{-1} et donc se situent dans ce domaine intermédiaire. Nous allons décrire, dans ce qui suit, quelques approches théoriques formulées afin de décrire la dynamique de la collision, la formation des fragments ainsi que la phase de désexcitation. Il s'agit de modèles disponibles dans la boîte à outils GEANT4.

2.2.3 La Dynamique Moléculaire Quantique

La dynamique des collisions nucléaires peut être comprise en termes de dynamique de \mathcal{N} corps en interaction dans un potentiel nucléaire. Les modèles de dynamique moléculaire semblent donc naturels pour décrire de tels phénomènes. Toute la difficulté de cette approche réside dans le choix du potentiel et par conséquent dans la définition de l'hamiltonien du système. La dynamique moléculaire quantique (Quantum Molecular Dynamics, QMD) fait référence à une approche du type dynamique moléculaire incluant des ingrédients permettant de tenir grossièrement compte de la nature fermionique des nucléons.

Ces modèles reposent sur la résolution des équations du mouvement des nucléons, décrits par des fonctions d'ondes gaussiennes, dans un potentiel *ad hoc* telles que :

$$\begin{cases} \dot{r}_\alpha = \{p_\alpha, \mathcal{H}\} \\ \dot{p}_\alpha = \{r_\alpha, \mathcal{H}\} \end{cases} \quad (2.21)$$

où r_α et p_α désignent les coordonnées généralisées des \mathcal{N} corps dans l'espace des

phases, \dot{r}_α et \dot{p}_α , leur dérivée par rapport au temps et \mathcal{H} désigne l'hamiltonien du système de la forme :

$$\mathcal{H} = \sum_i T_i + \frac{1}{2} \sum_{ij} V_{ij} = \sum_i \frac{p_i^2}{2m} + \frac{1}{2} \sum_{ij} V_{ij} \quad (2.22)$$

Le terme potentiel de l'Hamiltonien est la résultante de plusieurs potentiels : potentiel nucléaire (potentiel de Yukawa), potentiel coulombien, des interactions effectives nucléon-nucléon (potentiel de Skyrme) ainsi qu'un terme dépendant des vitesses [J.Aichelin [1993]].

Il en résulte que le potentiel total s'écrit :

$$V_{ij} = V_{Coul} + V_{Yuk} + V_{loc}^{(2)} + V_{loc}^{(3)} + V_{vit} \quad (2.23)$$

Avec :

- V_{Coul} , potentiel coulombien

$$V_{Coul} = \sum_i \sum_{j \neq i} V_{ij}^{Coul} \quad (2.24)$$

où

$$V_{ij}^{Coul} = \frac{e^2}{r_{ij}} \text{erf} \left(\frac{r_{ij}}{2\sqrt{L}} \right) \quad (2.25)$$

, erf exprime la densité de probabilité pour qu'une charge soit présente dans un intervalle normalisé par l'étalement du paquet d'onde L

- V_{Yuk} , le potentiel de Yukawa

$$V^{Yuk} = t_3 \frac{e^{-|r_1 - r_2|/m}}{|r_1 - r_2|/m} \quad (2.26)$$

- $V_{loc}^{(2)}$, le potentiel d'interaction à deux corps :

$$V_{loc}^{(2)} = t_1 \delta(r_1 - r_2) \quad (2.27)$$

- $V_{loc}^{(3)}$, le potentiel d'interaction à trois corps :

$$V_{loc}^{(3)} = t_2 \delta(r_1 - r_2) \delta(r_1 - r_3) \quad (2.28)$$

- V_{vit} , interaction additionnelle dépendante des vitesses :

$$V_{vit}(r_1 - r_2, p_1 - p_2) = t_4 \ln^2 \left(t_5 (p_1 - p_2)^2 + 1 \right) \delta(r_1 - r_2) \quad (2.29)$$

Les paramètres t_1 et t_2 sont ajustés sur la saturation de la matière nucléaire définie par une énergie de liaison $E/A \sim 16$ MeV et une densité normale $\rho_0 \sim 0,17 \text{ fm}^{-3}$. Le paramètre t_3 , est ajusté sur les propriétés de surface (potentiel de confinement) et t_4 et t_5 sur la partie réelle du potentiel optique.

La dynamique des collisions dans l'espace des phases se décompose en deux étapes. La première étape consiste à propager chaque nucléon dans l'espace des phases en résolvant les équations du mouvement.

La seconde étape procède de la collision binaire des nucléons. Deux nucléons interagissent à travers des collisions binaires si la distance entre les centroïdes des fonctions d'onde devient inférieure ou égale à $d_{min} = \sqrt{\sigma_{nn}/\pi}$ où σ_{nn} est la section efficace d'interaction nucléon-nucléon. Cet ingrédient permet en principe de rétablir le principe d'exclusion de Pauli. La collision entre deux nucléons sera permise si les nouveaux états après collision ne sont pas déjà occupés dans l'espace des phases. Autrement, la collision est interdite et les nucléons poursuivent leur course dans le potentiel moyen. Après un temps de l'ordre de $200 \text{ fm} \cdot \text{c}^{-1}$, les interactions sont gelées (freeze-out) et on procède à la formation des fragments par coalescence des nucléons.

2.2.4 La cascade binaire

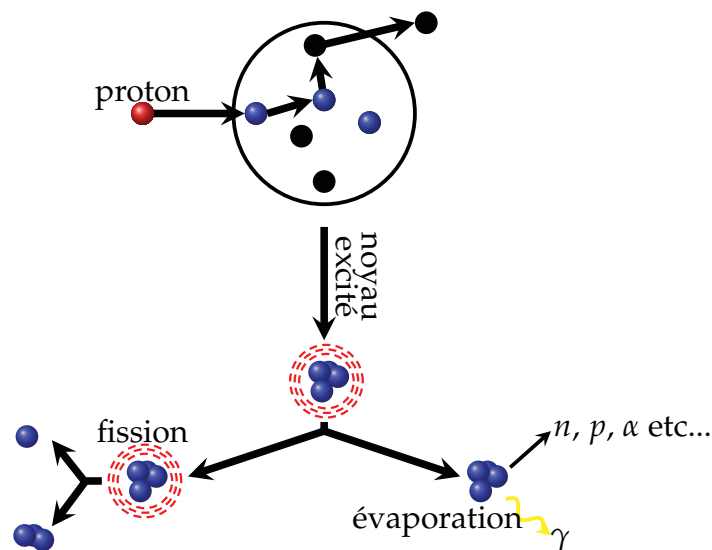


FIGURE 2.10 – Cascade binaire : collisions binaires entre nucléons cibles et projectile.

Le modèle de la cascade binaire appartient à la famille des modèles de cascade intra-nucléaire. Tout comme les modèles de dynamique moléculaire quantique, les nucléons sont décrits par des fonctions d'ondes gaussiennes. Cependant, le potentiel ne tient pas compte des effets de champ moyen. En effet le potentiel d'interaction est ajusté sur la partie réelle du potentiel optique pour les pions, et

est déterminé à partir de la distribution des moments de Fermi pour les nucléons [Folger et al., 2004]. Les nucléons sont donc propagés dans l'espace des phases et interagissent uniquement à travers des collisions binaires (cf.figure 2.10) si leur distance relative d_{rel} est telle que :

$$d_{rel}^2 < \frac{\sigma_{nn}}{\pi} \quad (2.30)$$

où σ_{nn} est la section efficace totale d'interaction nucléon-nucléon. Afin de fournir une description rudimentaire du principe d'exclusion de Pauli, la collision est autorisée si l'impulsion p_f des nucléons reste inférieure à l'impulsion de Fermi $p_F(r)$ telle que :

$$p_f < p_F(r) \quad (2.31)$$

2.2.5 Formation des fragments

Après le gel de la réaction, les nucléons sont regroupés en fragments par coalescence. On considère que deux nucléons appartiennent au même fragment si la distance les séparant est inférieure ou égale à une distance caractéristique R_{coal} ou rayon de coalescence. Il peut être exprimé comme :

$$R_{coal} = r_{gc} + \frac{p_0}{m} (t - t_{gc}) \quad (2.32)$$

où m est la masse du nucléon ($m = 938,3 \text{ MeV}$), t_{gc} est le temps associé au gel de la collision ($t_{gc}=15\text{-}30 \text{ fm.c}^{-1}$ [J. Cugnon and Vandermeulen [1982]] ou 200 fm.c^{-1}) et r_{gc} le rayon associé ($r_{gc} = 3 \text{ fm}$).

Une telle approche suppose aussi que deux nucléons appartenant au même fragment doivent satisfaire la condition que l'impulsion relative des nucléons, $|\Delta \vec{p}| = |\vec{p}_1 - \vec{p}_2| < p_0$ (p_0 est une impulsion relative maximale calculée à partir des propriétés nucléaires). Pour chaque fragment ainsi formé, on définit son énergie d'excitation E^* par :

$$E^* = E_{int} - E = \sum_i^N \sqrt{p_i^2 + m^2} - E \quad (2.33)$$

où E est l'énergie totale du fragment.

2.2.6 Mécanismes de désexcitation

Nous venons de décrire deux approches théoriques permettant de modéliser la dynamique des collisions. Dans ce qui suit nous traiterons des mécanismes de désexcitation des fragments excités, formés dans la première phase de la réaction.

Pour une énergie d'excitation aux alentours de 1 MeV.u^{-1} , les mécanismes de désexcitation sont l'évaporation ou la fission pour les fragments lourds.

Vers $\sim 3 \text{ MeV.u}^{-1}$, la matière se désexcite à travers un mécanisme d'émission quasi continue de particules jusqu'à atteindre l'équilibre.

A plus haute énergie d'excitation ($5-8 \text{ MeV.u}^{-1}$) la désexcitation se fait via un mécanisme d'explosion du fragment [Bondorf et al. [1995]].

Il existe différentes approches de la désexcitation, mais l'approche statistique a souvent été privilégiée étant donné le grand nombre de degrés de liberté qui caractérisent un fragment excité. J Bondorf et al. définissent l'approche statistique [Bondorf et al. [1995]] :

« [...] the statistical approach which despite of simplicity is very suitable for describing highly excited nuclear systems. Its main idea is that at high excitation energy a very large number of degrees of freedom is involved in the process and the probabilities of different decay channels are mainly determined by statistical weights rather than by the detailed dynamics of the process. This approach makes possible a full description of the highly excited system of hadrons and nucleon clusters in an economic way. It gives wide opportunities to simply implement many specific features of nuclear systems. But the price for this simplicity is the assumption of statistical equilibrium.[...] »

Considérons, en première approximation, qu'un fragment excité est caractérisé par son volume \mathcal{V} , son énergie d'excitation E^* , sa charge Z_0 et sa masse A_0 . En raison de l'énergie d'excitation, le volume du fragment excité varie. A mesure que le volume augmente, la distance entre chaque nucléon augmente si bien que l'attraction des nucléons diminue, ce qui conduit inexorablement à la dissociation du fragment en n sous structures et/ou nucléons libres.

Pour des énergies d'excitation comprises entre $1-10 \text{ MeV.u}^{-1}$, le nombre de canaux de désexcitation est très grand, si bien que l'approche statistique devient nécessaire. Chaque canal est pondéré par une probabilité d'occurrence. Il suffit ensuite de « choisir aléatoirement » le canal de désexcitation.

En fonction de la taille des fragments et de leur énergie d'excitation, différents mécanismes interviennent. On distingue ainsi le modèle de la cassure de Fermi ("Fermi break-up") pour des fragments légers du modèle d'évaporation pour des fragments plus massifs. Le mécanisme du "Fermi break-up" est un mécanisme explosif. Le fragment léger excité se désexcite en explosant.

Le modèle d'évaporation est également rencontré en physique. Supposons un ensemble de particules confinées dans un puits de potentiel. Si une de ces particules possède une énergie telle qu'elle peut s'extirper de son confinement, elle franchit la barrière de potentiel ce qui a pour conséquence de thermaliser le système. L'énergie restante se répartie entre les différents degrés de liberté et la hauteur du puits diminue.

2.2.6.1 Le Fermi break-up

Pour des fragments légers ($A \leq 16$), même une faible énergie d'excitation est comparable à son énergie de liaison [Bondorf et al. [1987]]. Dans ce cas, le fragment se désexcite à travers un mécanisme explosif. La probabilité de chaque canal de

désexcitation dépend de l'énergie disponible telle que :

$$W \propto E_{disp}^{\frac{3n-5}{2}} \quad (2.34)$$

où E_{disp} est l'énergie totale disponible dans le centre de masse, telle que :

$$E_{disp} = E^* + M(A, Z)c^2 - \left(\sum_{i=1}^n m_i c^2 + \varepsilon_i \right) - B_{Coul} \quad (2.35)$$

$E^* + M(A, Z)c^2$ est l'énergie totale du fragment dans le centre de masse (E^* est l'énergie d'excitation et $M(A, Z)c^2$ est l'énergie de masse). $m_i c^2 + \varepsilon_i$ est l'énergie totale de chaque sous-fragment dans le centre de masse (ε_i est l'énergie d'excitation et $m_i c^2$ l'énergie de masse). B_{Coul} est la barrière coulombienne du système telle que :

$$B_{Coul} = \frac{3}{5} \frac{e^2}{r_0} \left(1 + \frac{V_{fr}}{V_0} \right)^{-1/3} \left(\frac{Z^2}{A^{1/3}} - \sum_{i=1}^n \frac{Z_i^2}{A_i^{1/3}} \right) \quad (2.36)$$

V_{fr} correspond au volume de « freeze-out » qui est en principe supérieur au volume nucléaire à l'équilibre. Ainsi le canal est autorisé si \mathcal{W} est strictement positif. Le nombre de canaux de désexcitation est potentiellement grand en raison de l'état d'excitation des fragments secondaires. Une manière de réduire ce nombre de canaux est de forcer les fragments secondaires à être dans un état d'excitation quantifié.

2.2.6.2 L'évaporation

Pour des fragments plus lourds ($A > 16$), l'évaporation de nucléons ou de sous structures devient le mécanisme prépondérant. Cette approche est fondée sur le schéma d'évaporation établi par Weisskopf et Ewing [Bondorf et al., 1995, Weisskopf and Ewing, 1940].

Ce schéma suppose que la probabilité pour qu'un fragment *père* évapore une particule pour donner naissance à un fragment *fil* est égale à la probabilité pour que ce même fragment *fil* absorbe une particule pour donner naissance au fragment *père* :

$$P_{p \rightarrow f} = P_{f \rightarrow p} \quad (2.37)$$

$P_{f \rightarrow p}$ est proportionnelle à la section efficace σ_{inv} de réaction inverse :

$$(A', Z') + l_c = (A, Z) \quad (2.38)$$

où l_c est la particule émise. La probabilité pour qu'un fragment *père* p possédant une énergie d'excitation E^* émette une particule l_c dans son état fondamental avec une énergie cinétique ε_{kin} est :

$$P_{l_c} \propto \sigma_{inv} \frac{\rho_f(E_{max} - \varepsilon_{kin})}{\rho_p(E^*)} \quad (2.39)$$

où $\rho_p(E^*)$ est la densité d'états excités du noyau *père* et $\rho_f(E_{max} - \varepsilon_{kin})$ celle du noyau *fil*. E_{max} est l'énergie maximale qui peut être emportée par la particule émise [Weisskopf and Ewing, 1940].

Les principaux canaux d'évaporation conduisent à l'émission de proton, neutron, deuteron, triton, 3He , α et de γ . Dans certains modèles comme celui de l'évaporation généralisée, la liste des particules émises peut s'étendre jusqu'à l'oxygène 18.

2.2.6.3 Emission de photons γ .

Concernant l'émission des photons γ , on en distingue deux types : photons statistiques et photons de transitions radiatives discrètes.

Les photons statistiques sont émis par des processus dipolaires résultants des mouvements collectifs des noyaux (cas des résonances dipolaires géantes) ou par des transitions radiatives dans le continuum, là où la densité des états excités est suffisante pour être décrite en termes statistiques. La probabilité d'évaporer un γ dont l'énergie est comprise dans l'intervalle $(\varepsilon_\gamma, \varepsilon_\gamma + d\varepsilon_\gamma)$ est :

$$W_\gamma(\varepsilon_\gamma) = \frac{1}{\pi^2 (\hbar c)^3} \sigma_\gamma(\varepsilon_\gamma) \frac{\rho(E^* - \varepsilon_\gamma)}{\rho(E^*)} \varepsilon_\gamma^2 \quad (2.40)$$

où σ_γ est la section efficace d'absorption de γ et ρ désigne la densité de niveaux nucléaires.

σ_γ est définie comme :

$$\sigma_\gamma = \frac{\sigma_0 \varepsilon_\gamma^2 \Gamma_{GDP}^2}{(\varepsilon_\gamma^2 - \Gamma_{GDP}^2)^2 + (\varepsilon_\gamma \Gamma_{GDP})^2} \quad (2.41)$$

avec $\sigma_0 = 2,5A$ mb, $\Gamma_{GDR} = 0.3E_{GDP}$ et $E_{GDP} = 40.3A^{-1/5}$ MeV. La probabilité d'émission s'écrit donc :

$$W_\gamma = \frac{3}{\pi^2 (\hbar c)^3} \int_0^{E^*} \sigma_\gamma(\varepsilon_\gamma) \frac{\rho(E^* - \varepsilon_\gamma)}{\rho(E^*)} \varepsilon_\gamma^2 d\varepsilon_\gamma \quad (2.42)$$

Les transitions radiatives discrètes interviennent à très basse énergie ($E^*/A \sim 1$ MeV). Elles sont gouvernées par des règles de sélection. Chaque niveau excité est caractérisé par une durée de vie moyenne τ . La probabilité par unité de temps de transition est inversement proportionnelle à τ . De plus, la structure nucléaire est fortement dépendante d'un couplage fort spin-orbite des nucléons. Au cours des transitions, il y a non seulement échange d'énergie mais aussi de moment cinétique total. Les règles de sélection sont gouvernées par les principes de conservation de l'énergie et du moment cinétique. Des transitions sont donc autorisées et d'autres interdites. La figure 2.11 schématise le mécanisme de transitions radiatives discrètes.

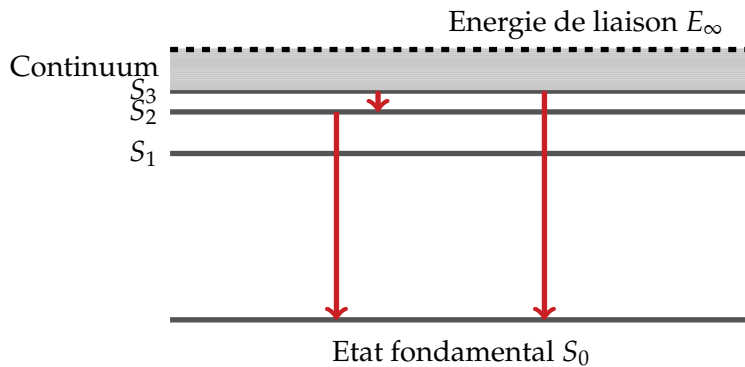


FIGURE 2.11 – Mécanismes de transitions radiatives nucléaires : transitions directes S_3 vers S_0 ou cascades S_3 vers S_2 puis S_2 vers S_0 .

2.3 Les propriétés balistiques et biologiques des faisceaux de hadrons

Nous venons d'introduire les deux grands types d'interaction des ions avec la matière : les interactions électromagnétiques, à l'origine du dépôt de dose et les réactions nucléaires à l'origine de la production d'une variété de particules secondaires.

Nous aurons l'occasion de revenir au cours de cette étude sur ces réactions. Pour l'heure, concentrons nous sur les propriétés « cliniques » des faisceaux de hadrons. Il s'agit des propriétés balistiques et biologiques.

2.3.1 Propriétés balistiques

Comme nous avons déjà eu l'occasion de l'indiquer précédemment, les propriétés balistiques sont liées à la manière dont les ions cèdent leur énergie au milieu traversé. Les ions perdent peu d'énergie en début de parcours et un maximum en fin de parcours. De plus, la densité d'électrons secondaires est maximale à la profondeur du pic de Bragg, là où le pouvoir d'arrêt est le plus grand (section 2.1).

Ces propriétés sont très intéressantes d'un point de vue balistique. En effet, au cours du chapitre 1, nous nous sommes employés à exposer les enjeux de la radiothérapie conformationnelle actuelle. Nous avons vu que par modulation d'intensité, il était possible de façonner le dépôt de dose à la forme de la tumeur, au détriment d'un plus grand volume sain faiblement irradié. Les propriétés balistiques des hadrons nécessiteraient, pour une conformation identique, moins d'incidences ce qui réduirait considérablement le volume de tissus sains irradiés. C'est que l'on peut constater sur la figure 2.12.

Dans ce cas précis, la dose délivrée aux tissus sains environnants est 2 à 3 fois moindre que dans le cas de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité [Taheri-Kadkhoda et al., 2008]. Les traitements des cancers des voies

aéro-digestives supérieures peuvent s'avérer d'une grande complexité en raison du nombre d'organes à risques environnants. La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité constitue une alternative permettant d'atteindre le degré de conformation requis par de telles pathologies. Les contraintes d'irradiation imposent une balistique précise.

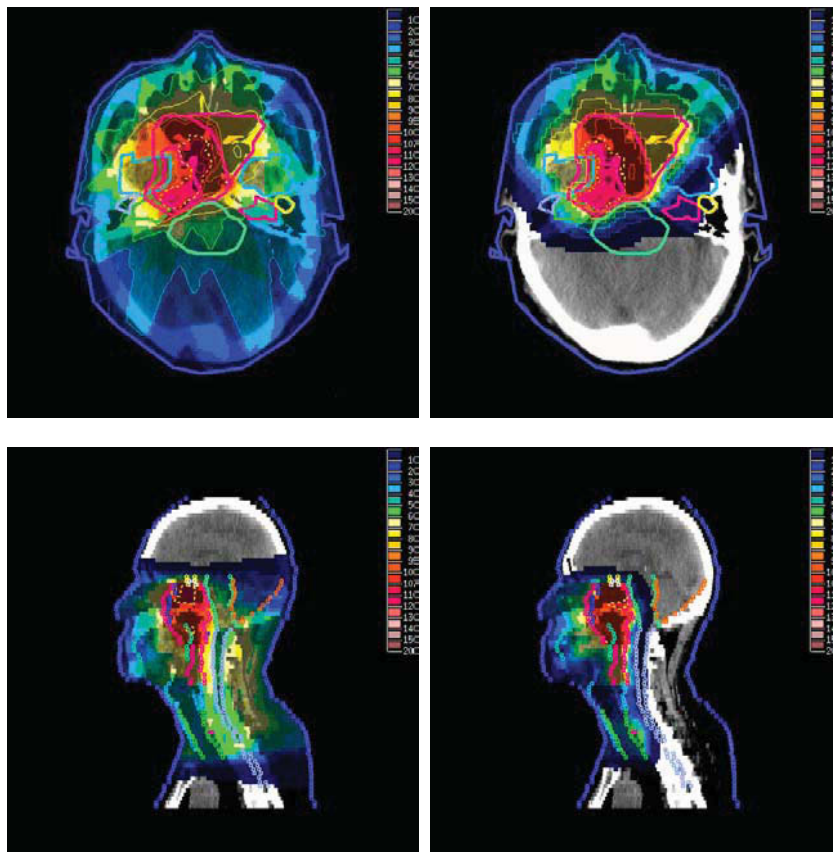


FIGURE 2.12 – Comparaison entre un plan de traitement de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité et un plan de traitement d'IMPT (protons) pour le traitement d'un carcinome du nasopharynx [Taheri-Kadkhoda et al., 2008].

Bien que les ions possèdent des propriétés balistiques *a priori* adaptées au traitement de pathologies très proches d'organes à risques, la mise en place des traitements est plus lourde qu'en radiothérapie conventionnelle. Le rapport « bénéfice potentiel »/« lourdeur de traitement » est-il toujours favorable ? Seule une étude menée sur une cohorte de patients permettrait d'apporter des éléments de conclusion tangibles.

2.3.2 Propriétés biologiques

L'effet biologique, i.e. le taux de mort cellulaire induit par un type de rayonnement ionisant, est relié directement à la dose physique absorbée. Ceci dit, à dose

équivalente, l'effet biologique ne sera pas le même en fonction du type de rayonnement utilisé et des conditions d'irradiation (débit de dose, fractionnement, étalement, etc ...). On introduit l'Efficacité Biologique Relative (EBR) (cf. figure 2.13 et équation 2.43), afin de quantifier ce comportement.

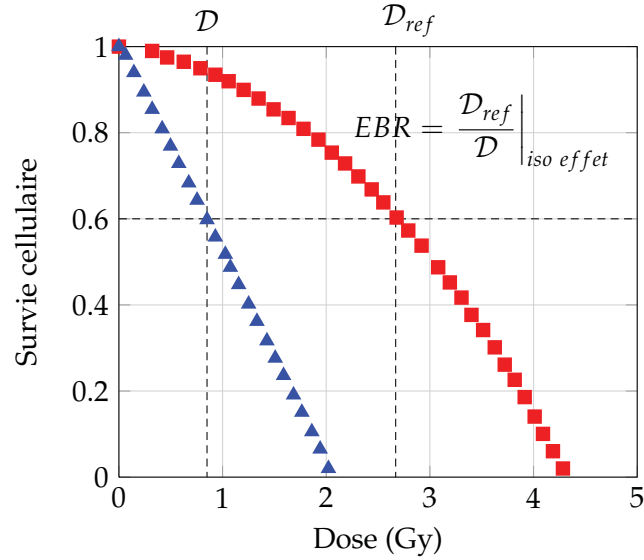


FIGURE 2.13 – Définition de l'Effet Biologique Relatif (EBR), adaptée de [Coliaux, 2009].

La courbe en rouge présente la survie cellulaire en fonction de la dose pour un rayonnement de référence et la courbe en bleu pour un rayonnement de comparaison. Pour ce rayonnement de référence, une certaine dose physique est nécessaire afin d'induire un certain effet biologique donné dans une population cellulaire donnée. L'EBR est défini comme le rapport des doses physiques nécessaires pour obtenir le même taux de survie cellulaire pour deux types de rayonnements tels que (définition proposée par le rapport 40 de l'ICRU (International Commission on Radiation Unit) [ICRU, 1986]¹ :

$$EBR = \frac{\mathcal{D}_{ref}}{\mathcal{D}} \Big|_{iso\ effet} \quad (2.43)$$

où \mathcal{D}_{ref} est la dose délivrée par un faisceau de référence et \mathcal{D} est la dose délivrée par un faisceau autre. Actuellement, les rayonnements de référence sont les rayons γ du ^{60}Co , si bien qu'en pratique l'EBR des photons est très voisin de 1 [Tubiana et al., 2008]. L'EBR permet de quantifier, dans une certaine mesure, la cytotoxicité d'un type de rayonnement sur les tissus biologiques. De plus, il dépend d'un certain nombre de facteurs comme le débit de dose, le fractionnement

1. On peut définir l'effet biologique pour un taux de mortalité donné : 10%, 90%, etc.

(conditions d'irradiation) et l'oxygénation des tissus (conditions environnementales). Rigoureusement parlant, il n'est donc pas correct de parler d'EBR pour un type de rayonnement donné. En revanche, il est acquis que l'EBR augmente avec le TEL. C'est une fonction du TEL des particules utilisées, comme on peut le voir sur la figure 2.14.

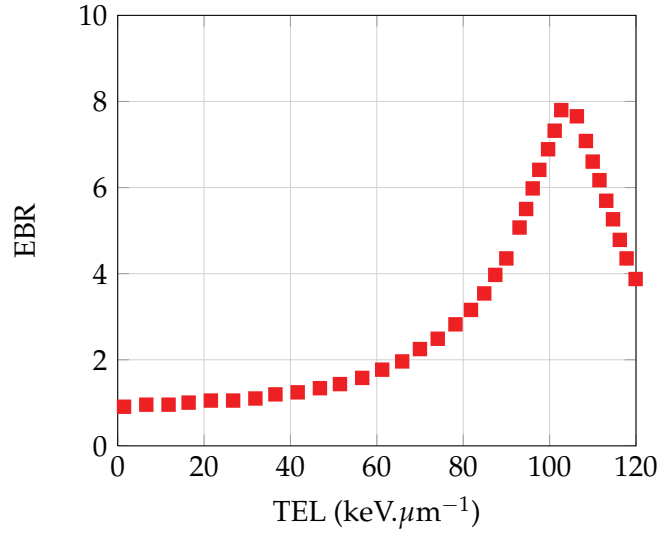


FIGURE 2.14 – Evolution de l'EBR en fonction du TEL des particules. Exemple des cellules rénales humaines T1-g pour 80 % de survie cellulaire, adaptée de [Tubiana et al., 2008].

Pour des bas TEL, l'EBR est faible car la densité d'ionisation est faible. Plus on augmente le TEL, plus la densité d'ionisation augmente et l'EBR atteint une valeur maximale. Il diminue au delà de cette valeur pour deux raisons. La première, vient du fait qu'on dépense inutilement de l'énergie pour tuer la cellule. En effet, lorsque la densité d'ionisation est trop grande, une certaine partie de cette énergie est dépensée mais ne contribue pas aux dommages à la cellule. Deuxièmement, l'énergie augmentant, la fluence nécessaire pour atteindre la dose souhaitée diminue.

Les protons ont un EBR très proche de 1 tandis que l'EBR des ions carbone varie entre ~ 1 et ~ 4 [NIRS-ETOILE, 2009]. Afin de prendre en compte l'EBR, on parle de dose biologique :

$$\mathcal{D}_{biol} = EBR \times \mathcal{D}_{phys} \quad (2.44)$$

\mathcal{D}_{phys} est la dose physique. L'unité de la dose biologique est le gray équivalent, GyE. En pratique, l'énergie des faisceaux est modulée de telle manière que la dose biologique soit uniforme sur l'intervalle défini par l'étalement longitudinal de la tumeur. La figure 2.15 montre comment l'EBR varie en fonction de la profondeur de parcours pour un pic de Bragg étalé (SOBP). Il s'agit d'un pic de Bragg calculé

pour un faisceau d'ions carbone, dont l'EBR est prédit par le modèle LEM (Local Effect Model) [Scholz and Kraft, 2004].

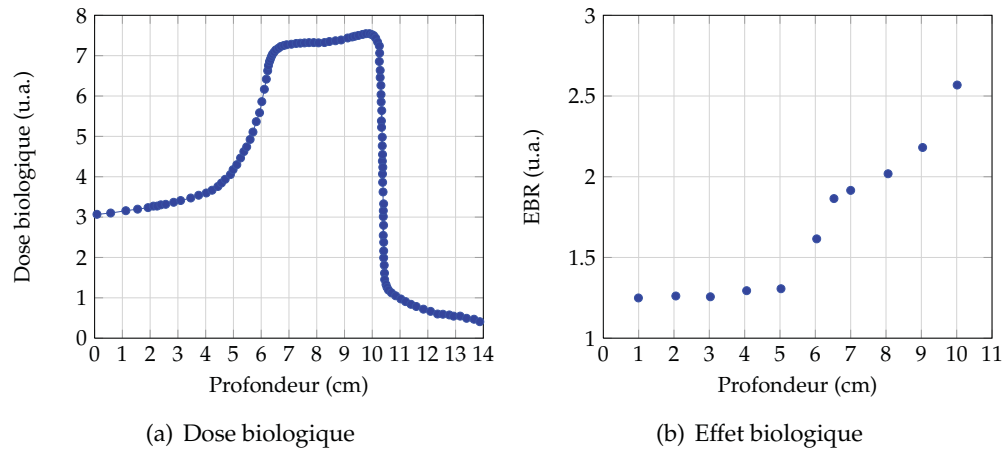


FIGURE 2.15 – Evolution de la dose biologique et de l'EBR pour un SOBP, adapté de [Crespo, 2005].

2.3.3 Bilan : protons vs ions carbone

En résumé, bien que les protons et les ions carbone soient des hadrons, leurs propriétés balistiques diffèrent sur deux aspects.

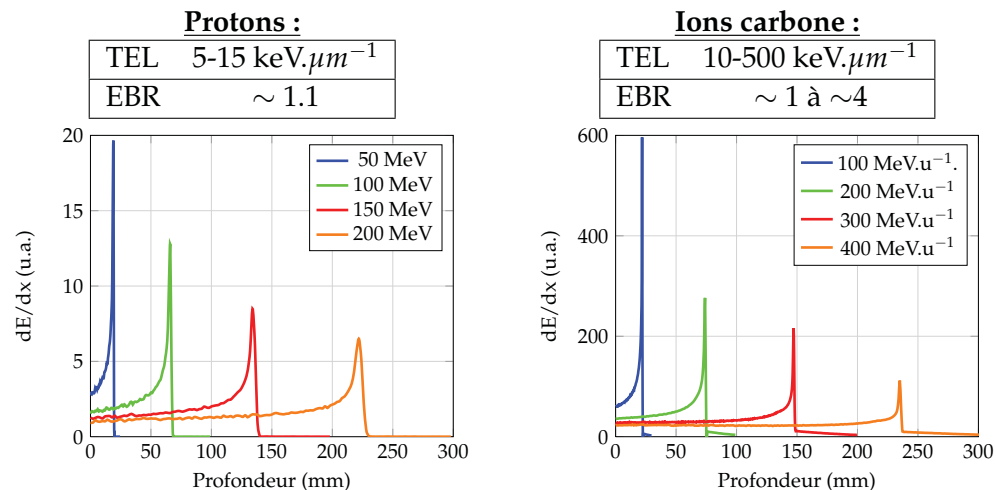


FIGURE 2.16 – Synthèse des propriétés balistiques et biologiques des protons et des ions carbone. Courbes de Bragg simulées avec Geant4 v9.4 pour des protons et des ions carbone dans une cible d'eau.

Les protons présentent un *straggling* supérieur à celui des ions carbone. En pratique, il ne s'agit pas vraiment d'un inconvénient. En effet, le conditionnement né-

cessaire pour étaler les pics de Bragg dégrade les qualités balistiques des faisceaux.

D'autre part, les courbes de dose des ions carbone présentent une queue au delà du pic de Bragg en raison des fragments chargés produits par fragmentation. Rigoureusement parlant, ces fragments sont aussi présents dans le cas des protons. Mais, ils sont moins nombreux et l'énergie avec laquelle ils sont produits est inférieure à l'énergie des protons incidents. C'est pourquoi la courbe de dose des protons ne présente pas de dépôt de dose résiduel au delà du pic de Bragg.

Le TEL des protons est inférieur à celui des ions carbone tout comme leur efficacité biologique. Ainsi, ce qui fait la réelle différence entre les deux types de particules et qui doit être privilégié en clinique est l'EBR des ions carbone. La figure 2.16 dresse une synthèse des propriétés des protons et des ions carbone.

A retenir : Les propriétés balistiques et biologiques des ions sont gouvernées par la nature des interactions électromagnétiques des ions avec les tissus biologiques. Les protons et les ions carbone se distinguent par leur efficacité biologique relative, nettement supérieure à 1 dans le cas des ions carbone. De plus, concernant les courbes de rendement en profondeur des ions carbone, ce sont les réactions nucléaires qui sont à l'origine de l'apparition de la queue au delà de la profondeur du pic de Bragg. Ces mêmes réactions sont à l'origine d'une distribution de particules secondaires, corrélée à la distribution de la dose.

Contrôle qualité des traitements de radiothérapie

Préambule : La radiothérapie est l'une des premières spécialités médicales à recourir à des protocoles d'assurance qualité en routine. Il y a plusieurs raisons à cela. D'une part, la mise en place d'un traitement de radiothérapie externe nécessite l'intervention de différents opérateurs, et d'autre part, utilise un ensemble de techniques sophistiquées d'imagerie, de calculs et de prévisions. De plus, il existe des sources d'incertitudes qu'il est impossible de prévoir. Appréhender de manière quantitative l'évolution des tissus au cours de la période de traitement est loin d'être un problème trivial. Le chapitre 3 sera structuré en quatre parties. Nous nous focaliserons dans un premier temps sur la définition de la qualité au sens de la radiothérapie externe. Nous présenterons ensuite, l'ensemble des procédures usuelles intrinsèques à la mise en place d'un traitement de radiothérapie. Dans ce contexte, nous nous intéresserons à l'analyse des risques et à la définition des contrôles qualités réalisés en cours des traitements de radiothérapie. Nous poursuivrons par la définition du contrôle qualité dans le cadre de ce travail, c'est à dire dans le cadre du contrôle des traitements d'hadronthérapie en cours d'irradiation. Enfin, nous terminerons en définissant la stratégie de contrôle choisie et sa problématique.

Sommaire

3.1	La qualité au sens de la radiothérapie externe	59
3.2	Le contrôle en cours d'irradiation	63
3.3	Application à l'hadronthérapie	65
3.4	Définition du problème et méthodologie	80

3.1 La qualité au sens de la radiothérapie externe

La planification de traitement définit l'ensemble des procédures suivies pour la mise en place des traitements de radiothérapie. A titre d'exemple, la figure 3.1 illustre le synoptique des procédures usuelles de la modulation d'intensité.

L'utilisation de la modulation d'intensité exige d'optimiser chaque étape par la mise en place de procédures éprouvées. Le traitement doit garantir la sécurité des patients et du personnel.

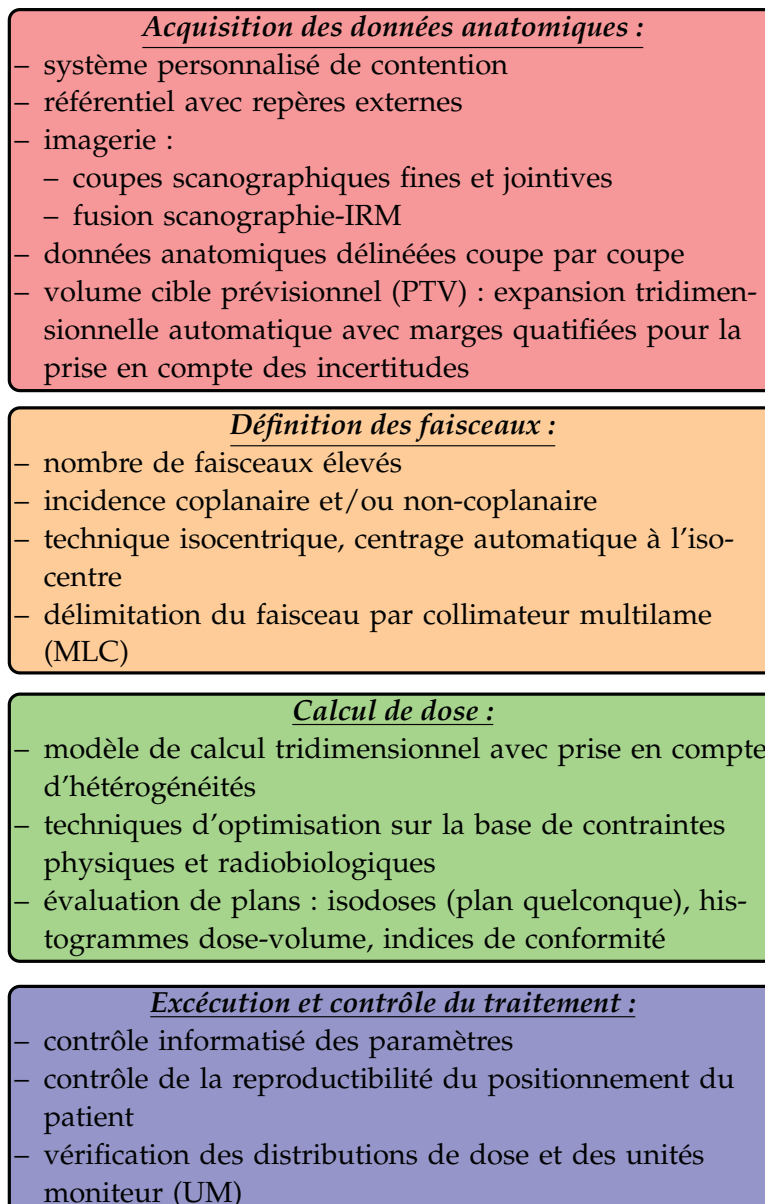


FIGURE 3.1 – Exemple des procédures suivies pour la mise en place des traitements de RCMI. Adapté de [Zefkili et al., 2004].

Le risque est présent à chaque étape et il est nécessaire de pouvoir le quantifier avec exactitude. Selon l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), le risque correspond à :

- toute situation non souhaitée ayant des conséquences négatives, résultant de

la survenue d'au moins un évènement dont l'occurrence est incertaine.

- tout évènement redouté qui réduit l'espérance de gain ou d'efficacité dans une activité humaine.

Aussi, la mise en place d'un contrôle de la qualité des traitements doit être motivée par une réflexion préalable sur l'analyse des risques afin de concevoir des protocoles adéquats et de définir des normes et critères de tolérance.

3.1.1 Les sources d'incertitudes en radiothérapie externe

Selon Benedick *et al* [Benedick *et al.*, 1998], on distingue cinq catégories d'erreurs en radiothérapie : les erreurs de calibration du faisceau, les erreurs humaines, les erreurs d'équipement, les erreurs de positionnement du patient et les erreurs liées aux modifications anatomiques.

- Les erreurs de calibration interviennent au moment de la réception de l'accélérateur. L'équipe de médecins procède à la mesure de la dose dans des conditions particulières, déterminées par un protocole pour toutes les configurations d'irradiation. Ces mesures servent ensuite au paramétrage du système de dosimétrie. Les incidents de Toulouse survenus en 2006 sont un exemple des conséquences liées à des erreurs de calibration des accélérateurs.
- En toute rigueur, les erreurs en radiothérapie sont pour la plus grande majorité des erreurs humaines. C'est d'ailleurs le cas d'une certaine manière pour les erreurs de calibration. Cependant, il convient de définir les erreurs humaines, comme celles pouvant se produire pendant la génération ou le transfert des différents types des données anatomiques ou dosimétriques (taille du champ, la distance source peau (DSP) ou encore des erreurs d'accessoires). Ceci exclut donc les erreurs de calibration qui interviennent en amont.
- Les erreurs d'équipement sont liées au matériel. Elles peuvent être liées au logiciel de pilotage du collimateur multi-lames, à la mauvaise installation ou maintenance des logiciels d'imagerie ou de dosimétrie. Ces sources d'erreurs dépendent uniquement de la gestion du matériel.
- Les erreurs de positionnement sont certainement les plus fréquentes. La reproductibilité du positionnement est la clé du succès, bien qu'en pratique, le mouvement interne des organes nécessite d'adapter au jour le jour le positionnement du patient.
- Enfin, les erreurs liées aux modifications anatomiques sont très critiques car elles ne reposent pas en principe sur une systématique définie. Elles dépendent de l'évolution de la pathologie qui n'est pas déterminée à l'avance.

3.1.2 L'assurance qualité

L'assurance qualité au sens de la radiothérapie doit garantir que les patients recevront le traitement prescrit. D'une part, elle doit pouvoir quantifier le degré

d'adéquation du traitement avec la prescription. D'autre part, elle doit permettre une intervention rapide lorsque cette adéquation est mauvaise. La radiothérapie est constamment confrontée au défi majeur que constitue l'assurance qualité. Les procédures doivent non seulement appliquer le principe de précaution, mais aussi et surtout prendre en compte la fiabilité des techniques. « Une assurance qualité efficace nécessite de considérer les procédures plutôt qu'uniquement les équipements et la pertinence des actions et des interactions humaines, pour une réalisation sûre des actes médicaux »[Francois and Lartigau, 2009]. Le cycle de la qualité repose sur :

- la qualité attendue par le patient
- la qualité voulue par l'établissement de santé, résultat d'un arbitrage entre les attentes des patients et ce qui est raisonnablement atteignable étant donnée la technique utilisée
- la qualité réalisée par l'établissement qui résulte de l'écart entre la qualité voulue et le niveau de performance réellement atteint
- la qualité perçue par le patient, qui mesure son degré de satisfaction par rapport à ses attentes

Le processus de maîtrise de la sécurité repose sur une approche différente. On distingue la sécurité exigée, déterminée par des limites réglementaires, la sécurité spécifiée définie par les contraintes intrinsèques à une technique, la sécurité constatée, définie par le degré de pratique des protocoles et la sécurité vécue par les patients. Ainsi à chaque niveau de qualité, on associe un niveau de sécurité. Ceci définit la dualité qualité-sécurité dans le cadre de la radiothérapie (cf. figure 3.2).

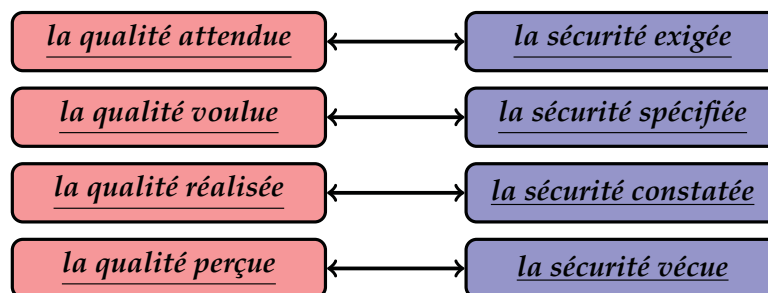


FIGURE 3.2 – Principe de la dualité qualité-sécurité.

Dans ce cadre, le management de la qualité repose sur un ensemble de procédures visant à contrôler chaque niveau du protocole global de traitement, et peut être segmenté selon les différentes strates de la mise en place du traitement.

3.1.3 La hiérarchie des procédures de contrôle

Dans ce contexte, il convient de définir une hiérarchie des procédures de contrôle, non pas en termes d'importance, mais en termes de niveau de procédure et d'in-

tervention. En effet, nous avons défini plus haut que les sources d'erreurs se répartissent en cinq catégories. Il y a donc des sources d'erreurs liées uniquement à la mise en place du traitement, au positionnement du patient et à l'irradiation, et d'autres sources d'erreurs liées à la gestion du plateau technique de la structure. On peut ainsi proposer la hiérarchie suivante.

1. Un premier niveau de contrôle concerne les modalités d'imagerie utilisées. Par exemple, le contrôle la calibration stoechiométrique des scannographes qui convertit les unités Hounsfield en densité électronique. Concernant l'imagerie tomographique par émission de positons, il faut contrôler les procédures de corrections des coïncidences fortuites, des coïncidences diffusées, les corrections d'atténuation, la mesure de la résolution spatiale etc. Au sujet de l'imagerie par résonance magnétique, on contrôle la résolution spatiale, la distortion géométrique, la précision des mesures des temps de relaxation et la sélection des coupes (sagittale, frontale et transverse).
2. Un second niveau de contrôle concerne les procédures de contrôles sur l'accélérateur lui même : calibration des faisceaux, du système de positionnement du patient, du collimateur multi-lames.
3. Un troisième niveau est défini par les contrôles du système de planification de traitement : intégrité du workflow (archivage, transit des données et sécurité), paramétrisation du logiciel de calcul de dose, intégrité du système de validation du traitement (Record & Verify). La vérification dosimétrique du plan de traitement constitue un exemple de contrôle réalisé à ce niveau. Il s'agit de mesurer la dose absolue pour les différents faisceaux définis par le logiciel de planification du traitement (Treatment Planing System, TPS) d'une part, et d'autre part, de vérifier la qualification de la dose par rapport aux unités moniteur [Zefkili et al., 2004].
4. Enfin, le dernier niveau concerne la phase de traitement à proprement parlé, du positionnement du patient à l'irradiation.

3.2 Le contrôle en cours d'irradiation

Au cours de l'irradiation, le contrôle permet de mesurer l'adéquation entre le traitement délivré et le traitement prescrit. Il permet de quantifier les erreurs aléatoires liées à l'évolution de la pathologie et les erreurs systématiques liées au positionnement du patient. Il constitue l'ultime barrière pour toutes les sources d'erreurs n'ayant pas été détectée avant le début du traitement.

3.2.1 Le contrôle qualité du positionnement

Les erreurs de positionnement, de paramétrage du collimateur multi-lames ou des déplacements des organes internes peuvent être détectées en utilisant le concept Beam Eye View¹. Lors de la planification du traitement, on génère par

1. Consiste à se placer dans le référentiel de ce que voit le faisceau

simulation des images planaires appelées DRR². Ces images offrent une vue du faisceau pour chaque incidence ainsi que les configurations du collimateur multi-lames. Ces DRR sont des images de référence qui serviront de point de contrôle pour chaque fraction du traitement. Avec l'apparition des dispositifs d'imagerie portale (Electronic Portal Imaging Device ou EPID), il est devenu possible de faire des images vue du faisceau et de les analyser en temps réel. Le principe est simple. Le faisceau de traitement est utilisé pour faire une image radiographique planaire qui sera ensuite comparée aux DRR de référence. Il est également possible de fusionner des vues tridimensionnelles des volumes délinées afin d'en vérifier la position.

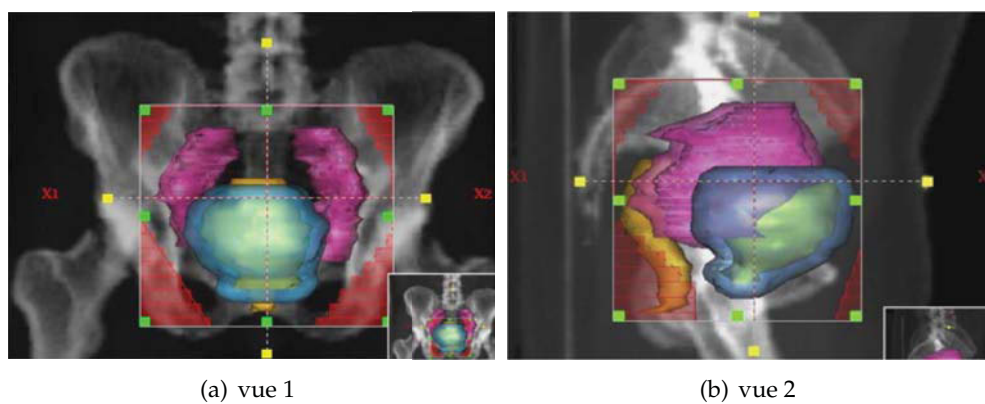


FIGURE 3.3 – Exemple d'images obtenus par EPID. Il s'agit d'une superposition des volumes d'intérêts sur une DRR. Cela permet de déceler les éventuels décalages dûs au positionnement ou au mouvement des organes internes.

Cependant, il y a deux inconvénients majeurs à cette technique. D'une part, l'image est obtenue avec un faisceau de haute énergie. Le contraste tissulaire est donc faible et suppose de travailler à partir des structures osseuses qui apparaissent sans ambiguïté. D'autre part, les doses déposées avec ce genre d'approche ne sont pas négligeables, si bien qu'une utilisation répétée peut avoir de lourdes conséquences lorsqu'elle n'est pas incluse dans la dosimétrie du traitement [Du-bray et al., 2003].

Le contrôle du positionnement selon des critères tangibles est possible en routine grâce à la radiothérapie guidée par l'image (IGRT). La diversité des technologies embarquées autorisent un contrôle supplémentaire. Par exemple, l'IGRT permet de redéfinir le volume anatomoclinique au cours du traitement. Toutefois, ces méthodes doivent être utilisées avec modération parce qu'elles rajoutent une dose additionnelle non négligeable.

2. Digitally-Reconstructed Radiographs

3.2.2 La dosimétrie *in-vivo*

La dose est le paramètre de prime importance en radiothérapie. La mesure de la dose délivrée en cours de traitement permet d'attester de l'adéquation du traitement par rapport à sa prescription. Le guide pour la pratique quotidienne de la Dosimétrie in Vivo (DIV) en radiothérapie externe [INCa et al., 2008] définit ses deux objectifs principaux.

Premièrement, la DIV permet la détection et, en principe, la correction des erreurs systématiques ou aléatoires. Contrairement aux erreurs systématiques d'origine humaine, les erreurs aléatoires peuvent subvenir malgré des protocoles rigoureux.

La DIV a pour second objectif d'évaluer la qualité globale de la technique de traitement. En effet, cela permet de quantifier réellement la relation dose-effet, d'un point de vue thérapeutique (effets précoces et tardifs (carcinogénèses, fibroses, perte fonctionnelle, etc ...)). La DIV consiste donc à mesurer la dose délivrée au patient. Parce qu'il serait trop invasif de mesurer la dose directement dans le volume de traitement, on réalise une mesure de dose à l'entrée, et/ou une mesure de dose à la sortie et éventuellement des mesures intracavitaires. La détermination de la dose dans le volume cible se fait ensuite par calcul.

Pour mesurer la dose à l'entrée, le détecteur est placé directement sur la peau du patient, sur l'axe du faisceau, ou en un point représentatif de la dose délivrée par celui-ci (à distance des limites de faisceau, loin des zones de pénombre). Cette mesure est comparée à la dose calculée par le système de calcul de distribution de dose ou par le logiciel indépendant de calcul des unités moniteurs. L'écart entre la dose mesurée et la dose calculée est alors déterminé et comparé au seuil d'intervention défini dans le programme d'assurance qualité du département de radiothérapie.

La dose mesurée en sortie du faisceau, dépend des données anatomiques du patient utilisées pour le calcul du nombre d'unités moniteurs. Elle permet de valider les paramètres tels que l'épaisseur du patient et la prise en compte correcte des hétérogénéités. Lorsque la mesure de la dose à la sortie est couplée à une mesure de la dose à l'entrée, il est alors possible de calculer la dose délivrée au point de spécification et de la comparer à la dose prescrite.

La DIV est une obligation légale depuis 2011 en France. Elle se pratique en routine pour la radiothérapie conformationnelle classique. Concernant les techniques la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité dynamique, la stéréotaxie, la tomothérapie, les protocoles applicables en routine n'existent pas encore.

3.3 Application à l'hadronthérapie

La problématique du contrôle qualité est transposable aux traitements par faisceaux d'ions. Les contraintes de positionnement, de calibration, de calcul de dose, de modification des volumes au cours du traitement sont identiques à celles de la

radiothérapie par rayons X. La scannographie reste la technique permettant d'acquérir les images anatomiques nécessaires à la définition de la balistique et de la dosimétrie du traitement. A la différence de la radiothérapie par rayons X, les unités Hounsfield sont converties en parcours équivalents dans l'eau (Water Equivalent Path Length, WEPL). La figure 3.4 présente la courbe de conversion des unités Hounsfield en parcours équivalents dans l'eau. Cette conversion peut être entachée d'incertitudes qui peuvent conduire à des différences de parcours de l'ordre de quelques millimètres dans les cas les plus défavorables (cf figure 3.5).

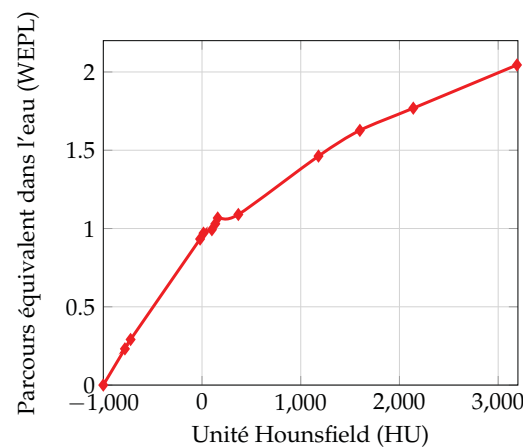


FIGURE 3.4 – Courbe de calibration des unités Hounsfield en parcours équivalents dans l'eau. Adapté de [Rinaldi et al., 2011]

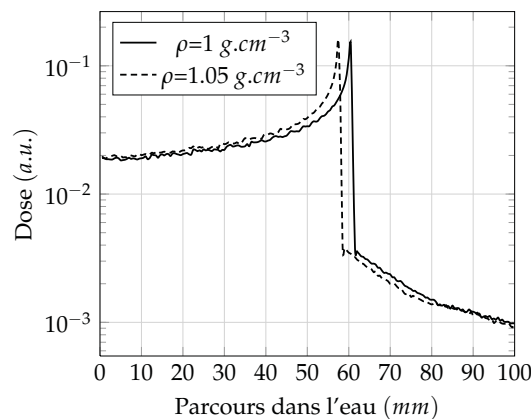


FIGURE 3.5 – Profils de dose simulés avec GEANT4 pour un faisceau d'ions carbone de 163 MeV.u^{-1} dans de l'eau. La courbe en trait plein est obtenue pour une densité de 1 g.cm^{-3} et celle en pointillés pour une densité de $1,05 \text{ g.cm}^{-3}$. Une variation de 5% de la densité induit des différences de parcours significatifs.

Pour le calcul dosimétrique, il serait plus intéressant d'avoir une cartographie du pouvoir d'arrêt. Ceci ouvre la voie à la tomographie par ions carbone et par protons. Le principe consiste à utiliser des ions de très haute énergie comme faisceau primaire pour faire de l'imagerie tomographique. L'image résultante est une mesure directe du pouvoir d'arrêt des protons ou des ions carbone.

Le contrôle qualité des traitements par faisceaux d'ions semble donc nécessaire étant donné le grand nombre d'incertitudes persistantes en dépit des précautions prises.

3.3.1 Une stratégie déjà éprouvée en routine : la Tomographie par Emission de Positons

Comme nous l'avons abordé au cours du chapitre 2, les résidus de fragmentation sont en partie constitués d'émetteurs de positon. Pour les tissus biologiques, les espèces les plus abondantes avec une période suffisamment longue pour être détectées, sont le carbone 10 (^{10}C), le carbone 11 (^{11}C) et l'oxygène 15 (^{15}O) dont les périodes sont respectivement $T_{1/2,^{10}\text{C}} \sim 20$ s, $T_{1/2,^{11}\text{C}} \sim 20$ min et $T_{1/2,^{15}\text{O}} \sim 2$ min.

La distribution des émetteurs β^+ semble être un indicateur pertinent de la balistique du traitement, comme on peut le constater sur les figures 3.6 et 3.7. Il s'agit des distributions longitudinales des émetteurs de positon (courbes en pointillés) et les courbes de dépôt de dose associées (courbes en traits pleins), simulées avec GEANT4 pour un faisceau d'ions carbone de 200 MeV.u^{-1} et un faisceau de protons de 160 MeV respectivement.

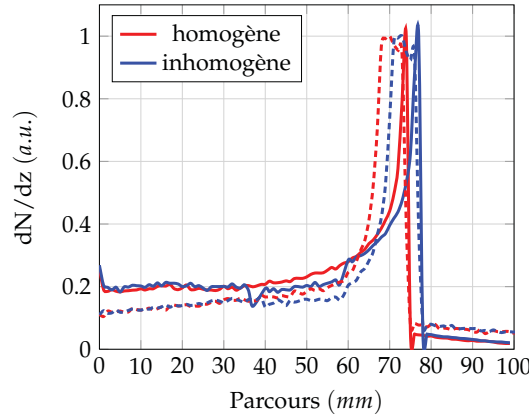


FIGURE 3.6 – Distributions longitudinales de dose et d'émetteurs de positon, simulées avec GEANT4 pour un faisceau d'ions carbone de 200 MeV.u^{-1} dans une cible homogène de PMMA (courbes rouges) et dans une cible inhomogène d'eau et de PMMA (courbes bleues). Les courbes en trait plein font référence à la distribution de dose et les courbes en pointillés font référence à la distribution des isotopes émetteurs β^+ .

Dans un cas (courbes rouges), on considère une cible homogène de PMMA ($5 \times 5 \times 10 \text{ cm}^3$) et dans le second une cible inhomogène faite d'une couche de PMMA ($5 \times 5 \times 3 \text{ cm}^3$), d'une couche d'eau ($5 \times 5 \times 3 \text{ cm}^3$) puis d'une couche de PMMA ($5 \times 5 \times 4 \text{ cm}^3$). La couche d'eau, simule une modification anatomique. La distribution d'activité suit la distribution de dose. La distribution d'activité constitue une observable permettant de quantifier les écarts de parcours, et par conséquent de fournir une mesure de la qualité de la balistique du traitement.

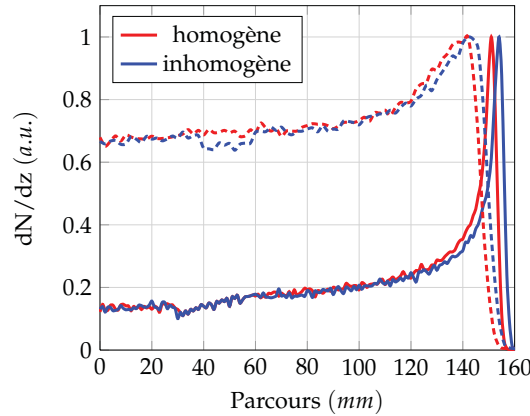


FIGURE 3.7 – Distributions longitudinales de dose et d'émetteurs de positon, simulées avec GEANT4 pour un faisceau de protons de 160 MeV.u^{-1} dans une cible homogène de PMMA (courbes rouges) et dans une cible inhomogène d'eau et de PMMA (courbes bleues). Les courbes en trait plein font référence à la distribution de dose et les courbes en pointillés font référence à la distribution des isotopes émetteurs β^+

La Tomographie par Emission de Positons est une modalité d'imagerie couramment utilisée afin de mesurer des distributions de radionucléides émetteurs de positon. Les premières applications de la TEP pour le contrôle des traitements d'hadronthérapie furent conduites à Berkeley [Tobias et al., 1977, Llacer, 1988]. Deux méthodes furent alors proposées. La première méthode consistait à suivre le parcours d'un faisceau composé d'ions radioactifs émetteurs de positon. La seconde, consistait à mesurer la distribution de radionucléides émetteurs de positon produits par fragmentation du projectile et/ou de la cible.

La technique TEP comme modalité de contrôle en ligne autorise **une vérification balistique et non dosimétrique**. En effet, la relation entre la dose et l'activité β^+ est reliée au nombre d'ions primaires ainsi qu'aux sections efficaces de production de radionucléides émetteurs de positon. Une mesure de dose à partir de la mesure d'activité est théoriquement possible, à condition de mesurer le nombre total d'isotopes produits ainsi que leur distribution spatiale. Si l'on connaît les sections efficaces de production de radionucléides émetteurs de positon on pourrait déterminer la fluence en énergie pour chaque voxel ϑ_i , à partir du nombre d'émet-

teurs de positons mesuré. En effet le nombre d'émetteurs de positon pour un voxel ϑ_i s'écrit :

$$N_{\beta^+}(\vartheta_i) = \sum_i \left(\int \frac{d\phi}{dE}(E, \vartheta_i) \frac{\rho(\vartheta_i) \mathcal{N}_A}{\mathcal{M}(\vartheta_i)} \sigma_i(E) \delta\vartheta_i dE \right) \quad (3.1)$$

Avec $\rho(\vartheta_i)$ la densité du voxel ϑ_i , $\mathcal{M}(\vartheta_i)$ sa masse molaire, $\delta\vartheta_i$ son volume et \mathcal{N}_A le nombre d'Avogadro. $d\phi/dE(E, \vartheta_i)$ désigne la fluence en énergie au voxel ϑ_i et $\sigma_i(E)$ les sections efficaces de production d'émetteurs β^+ i . D'un autre côté la dose déposée dans un voxel ϑ_i s'écrit :

$$D(\vartheta_i) \propto \int \frac{d\phi}{dE}(E, \vartheta_i) \frac{TEL(E, \vartheta_i)}{\rho(\vartheta_i)} dE \quad (3.2)$$

où $TEL(E, \vartheta_i)$ fait référence au transfert d'énergie linéique au voxel ϑ_i . Le lien entre la dose et le nombre d'isotopes produits par fragmentation est déterminé par la fluence en énergie pour chaque voxel. Ce lien n'est pas trivial et nécessite soit des modèles précis soit des mesures de sections efficaces précises. De plus, dans ce contexte, la mesure dosimétrique est impossible à obtenir au cours du traitement, seulement *a posteriori*, car il faut acquérir toute l'activité.

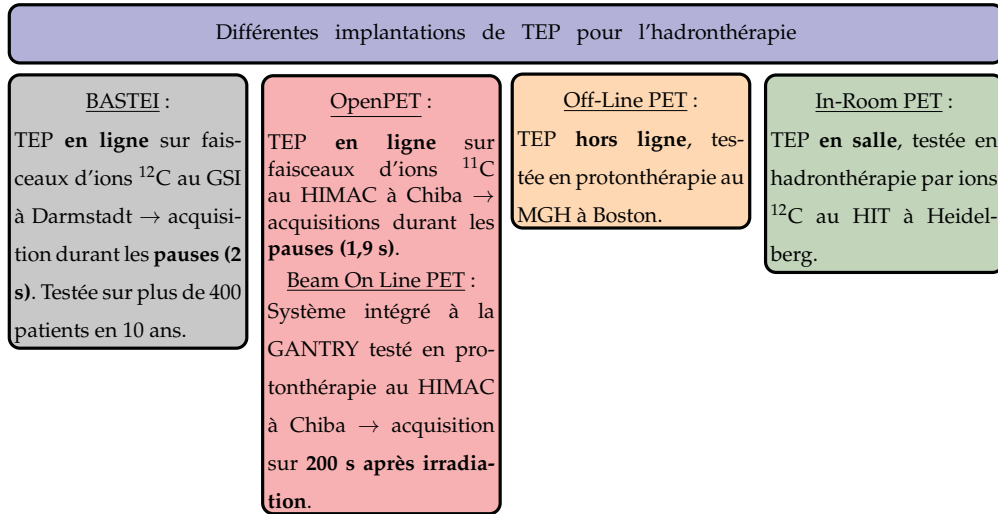


FIGURE 3.8 – Etat de l'art de l'utilisation de la TEP comme modalité de contrôle des traitements d'hadronthérapie.

La figure 3.8 dresse un état de l'art des différentes utilisations de la TEP comme modalité de contrôle des traitements d'hadronthérapie. On distingue trois implantations différentes. La première implantation consiste à acquérir les données alors que le patient est traité. Il s'agit d'une mesure en ligne. La seconde implantation consiste à acquérir les données par un TEP autonome présent dans la salle de traitement. Il s'agit alors d'une mesure en salle. Enfin, la dernière stratégie consiste à

acquérir les données à l'aide d'un dispositif autonome déporté de la salle de traitement. On parle alors de mesure hors salle.

Chacune de ces stratégies a été implantée dans un contexte clinique. La stratégie en ligne a été implantée au GSI (Gesellschaft für Schwerionenforschung, centre de recherche sur les ions lourds) de Darmstadt en Allemagne, et est envisagée au centre HIMAC (Heavy-Ion Medical Accelerator in Chiba) de Chiba au Japon. Les mesures en salle sont réalisées en protonthérapie au HIMAC et au centre d'hadronthérapie d'Heidelberg (HIT, Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum) en Allemagne. Enfin, les mesures hors salle sont actuellement utilisées en protonthérapie à l'hôpital central du Massachusetts de Boston (MGH, Massachusetts General Hospital).

La figure 3.9 illustre les différents concepts de TEP comme modalité de contrôle des traitements d'hadronthérapie : TEP en ligne (*In-beam PET*), TEP en salle (*Beam On Line PET*) et TEP hors salle (*Off Line PET*).

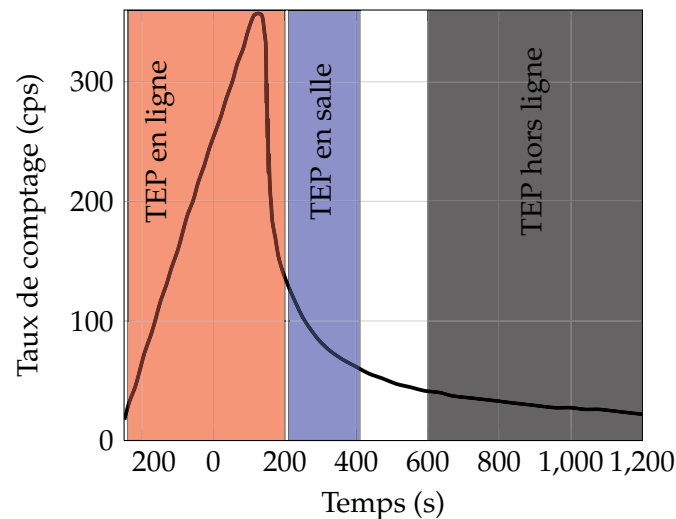


FIGURE 3.9 – Chronologie de la mesure par TEP en ligne (rouge), TEP en salle (bleu) et TEP hors ligne (noir). Adapté de [Shakirin et al., 2011].

3.3.1.1 La TEP en ligne

Cette stratégie fût implantée au GSI à Darmstadt [Pawelke et al., 1997, Enghardt et al., 1999], dans le cadre du programme de recherche en hadronthérapie mené entre 1997 et 2007.

Il s'agit du dispositif BASTEI (Beta Activity Measurements at the Therapy with Energetic Ions) qui consiste en un anneau incomplet formé de deux têtes de $42 \times 21 \text{ cm}^2$ (cf. figure 3.10). Chaque tête est issue d'un TEP ECAT EXACT[®] de SiemensTM. Elles sont composées de 8×4 blocs constitués d'une pseudo-matrice de 8×8 cristaux ($6,75 \times 6,75 \times 20 \text{ mm}^3$) de Germanate de Bismuth (BGO) de $54 \times 54 \text{ mm}^2$.

Chaque bloc est lu par quatre tubes photomultiplicateurs selon une logique de type Anger. La largeur de la fenêtre de coïncidence est fixée à 12 ns et la largeur de la fenêtre en énergie est fixée entre 250 et 850 keV. Les données sont reconstruites par méthodes itératives de type MLEM (Maximum Likelihood Expectation Miximisation) qui tiennent compte de la géométrie incomplète et de la perte de données associée [Parodi, 2004].

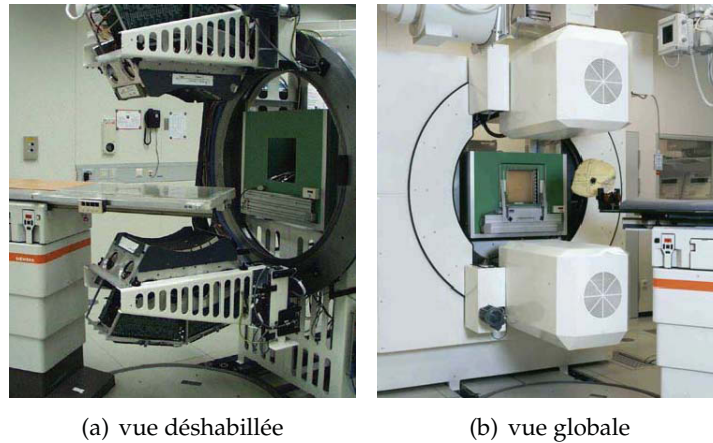


FIGURE 3.10 – Photographies du système BASTEI implanté au GSI. Adapté de [Crespo, 2005].

L'implémentation du système BASTEI dans le *workflow* clinique autorise des acquisitions en ligne. Les images reconstruites sont ensuite comparées à une simulation Monte Carlo qui prédit la distribution d'activité induite pour le plan de traitement.

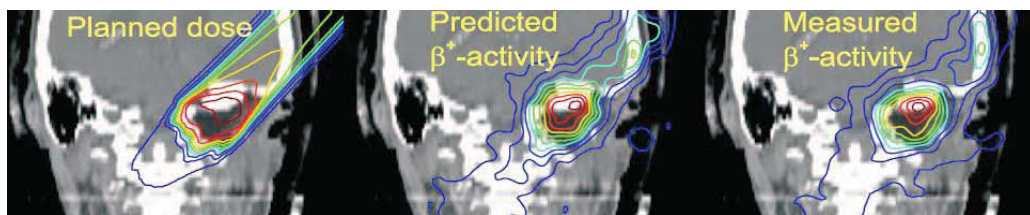


FIGURE 3.11 – Logique du contrôle dans le workflow clinique. Pour une dosimétrie donnée (figure de gauche), la distribution d'activité induite est simulée (figure au centre) et comparée à la distribution mesurée (figure de droite).

La figure 3.11 illustre la procédure de contrôle développée au GSI. La distribution théorique de l'activité β^+ est déterminée à partir de la simulation du plan de traitement. On mesure alors la distribution induite qui est ensuite comparée à celle prédite. Cette technique a été éprouvée sur plus de 400 patient traités au GSI entre 1997 et 2007. La TEP en ligne a montré son efficacité pour détecter des écarts de parcours avec une très bonne sensibilité ($\sim 92\%$) et une très bonne spécificité ($\sim 96\%$) [Fiedler et al., 2010].

La géométrie du TEP BASTEI fût déterminée par les contraintes d'encombrement liées à la proximité du dispositif avec la table de traitement ainsi que la tête de l'accélérateur.

Une autre configuration de TEP a été proposée, sous le nom d'OpenPET [Yamaya et al., 2008, 2009, Tashima et al., 2012, Yoshida et al., 2012]. L'originalité de ce dispositif réside dans le choix de la géométrie qui consiste en deux anneaux complets séparés d'un espace, compatible avec des contraintes d'encombrement liées à la salle de traitement (cf. figure 3.12). Les données manquantes sont interpolées afin de réduire les biais liés à une telle géométrie. Sur le plan des détecteurs, il s'agit de quatre couches de matrices de LGSO lues par des photomultiplicateurs multi-anodes capables de mesurer la profondeur d'interaction.

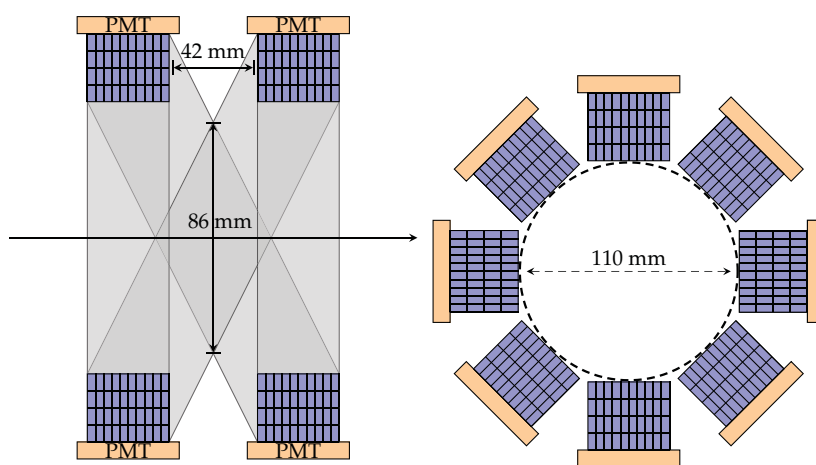


FIGURE 3.12 – Géométrie du dispositif OpenPET. Adapté de [Yoshida et al., 2012].

Les mesures en ligne se heurtent à deux difficultés principales : le taux de coïncidences parasites induites par les réactions nucléaires qui se superposent aux vraies coïncidences (cf. figure 3.13) et les artefacts de reconstruction. Ces artefacts sont liés aux géométries de détection incomplètes en raison des contraintes d'encombrement.

Pour le moment, étant données ces contraintes, les acquisitions en ligne ont été réalisées uniquement pendant les pauses du faisceau. Cependant ce mode d'acquisition est compatible uniquement avec des faisceaux dont le cycle utile (rapport entre la durée de l'extraction du faisceau et la durée totale d'un cycle accélération-extraction) est faible.

Une autre stratégie de suppression de ces coïncidences est envisageable. Ces coïncidences parasites sont corrélées au déversement des ions qui est synchrone de l'onde radiofréquence (RF) de l'accélérateur. En effet, les ions sont accélérés par paquets, dont la population est déterminée par l'intensité du faisceau, au rythme de cette onde RF. Il est alors possible d'acquérir entre les paquets d'ions, dès lors que ceux-ci ne sont pas trop proches [Parodi et al., 2005]. En dépit de toutes ces contraintes, la potentialité de cette stratégie a été démontrée.

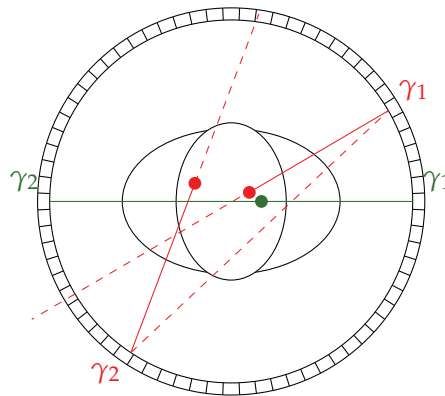


FIGURE 3.13 – Bonne coïncidence versus coïncidence parasite induite par les réactions nucléaires.

Concernant l'importance de la géométrie du détecteur sur la qualité des données reconstruites, une étude menée par Crespo *et al* en 2006 [Crespo *et al.*, 2006] tend à démontrer qu'une couronne complète est indispensable pour ne pas biaiser les données. De plus, des études sur les contraintes d'encombrement montrent qu'une telle configuration pourrait être intégrée dans une salle de traitement. Une manière de contrebalancer cet impératif serait d'utiliser le temps de vol qui, s'il est suffisamment précis, permettrait de minimiser ces artefacts induits par une géométrie incomplète. De plus il serait compatible avec une approche de reconstruction point par point, indispensable avec une mesure rapide à l'échelle du traitement.

Crespo *et al* en 2007 ont publié une étude [Crespo *et al.*, 2007] sur l'apport du temps de vol dans la mesure en ligne du de la distribution des émetteurs de positon par TEP. Lorsqu'une paire de photons d'annihilation est détectée en coïncidence, les deux cristaux touchés définissent une droite sur laquelle, la position du lieu d'annihilation est équirépartie (cf. figure 3.14). Cette droite est appelée ligne de réponse ou LOR (Line Of Response).

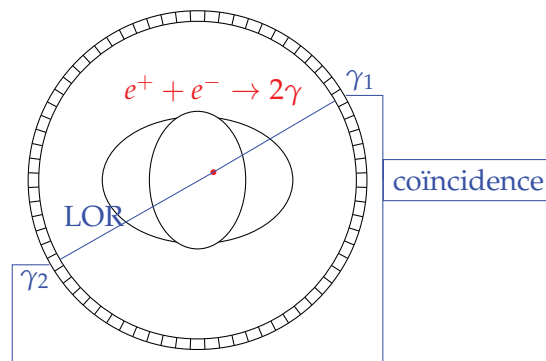


FIGURE 3.14 – Principe de la TEP : une paire de photons d'annihilation détectés en coïncidence définit une ligne de réponse (Line of Response, LOR).

La mesure de la différence des temps de détection de chacun des photons de la paire d'annihilation, permet de restreindre la position du lieu d'annihilation à un segment de la LOR (cf. figure 3.15). Les coordonnées du lieu d'annihilation s'écrivent :

$$\vec{r}_a = \frac{\vec{r}_1 + \vec{r}_2}{2} + \frac{c(t_1 - t_2)}{2} \times \frac{\vec{r}_2 - \vec{r}_1}{\|\vec{r}_2 - \vec{r}_1\|} \quad (3.3)$$

La précision de ces coordonnées reconstruites dépend directement de la résolution de la mesure du temps de vol $t_{tof} = (t_1 - t_2)$. Crespo *et al* ont démontré qu'il faudrait atteindre une résolution temporelle d'au moins 200 ps (FWHM) en coïncidence pour permettre une reconstruction événement par événement efficace pour remonter quantitativement à l'information balistique. Cette limite théorique n'est pas sans poser de difficultés. En effet, les technologies actuelles permettent difficilement d'atteindre de telles résolution sur un dispositif multi-voies.

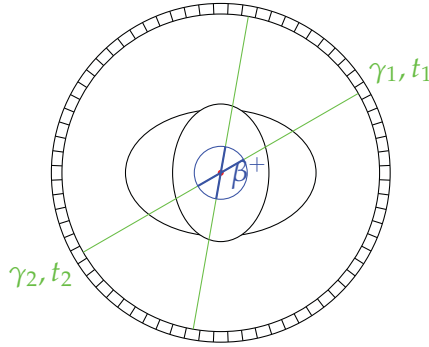


FIGURE 3.15 – Principe de la TEP avec mesure de temps de vol : la mesure de la différence de temps de détection sur chaque cellule touchée permet de restreindre le lieu d'annihilation sur un segment de LOR.

La résolution temporelle d'un système multi-voie est gouvernée essentiellement par les temps de transit à l'origine des jitters des signaux dans le système électronique de lecture et d'acquisition, et par les contingences imposées par la mise en temps des voies pour réaliser la coïncidence. Sur une voie unique et sur des détecteurs à base de cristaux scintillants la résolution temporelle est limitée par la cinétique des phénomènes de scintillation et de propagation des photons optiques.

De récentes études réalisées par Schaart *et al* [Schaart *et al.*, 2010] ont démontré qu'il était possible d'atteindre une résolution temporelle de 100 ps en coïncidence avec des cristaux $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$ de bromure de lanthane ($\text{LaBr}_3 : \text{Ce}^+$) couplés à des photomultiplicateurs silicium (SiPM). Une telle configuration est difficilement extensible à un système multi-voies de taille importante. De plus le LaBr_3 est nettement moins efficace que des scintillateurs conventionnels pour la TEP comme l'oxyorthosilicate de lutétium (LSO/LYSO). Ainsi il faudrait des épaisseurs de cristaux plus importantes que 5 mm, ce qui détériorerait inexorablement le temps

de collection des photons de scintillation et par conséquent la résolution temporelle. Actuellement, la tendance est d'utiliser des photodétecteurs rapides tels que les SiPM, d-SiPM (digital SiPM) ou encore les photomultiplicateurs à galettes de micro-canaux (Multi Channel Plate Photo Multiplier Tubes, MCP PMT). Cependant, ces technologies sont toujours en cours d'investigation, si bien que pour le moment les dispositifs permettant la mesure du temps de vol de l'ordre de 200 ps n'existent pas encore.

3.3.1.2 La TEP en salle

La TEP en salle est utilisée comme modalité de contrôle des traitements au centre HIMAC à Chiba en protonthérapie et au centre d'hadronthérapie d'Heidelberg (HIT). Le dispositif installé au centre HIMAC consiste en une paire de plans de détection disposés de part et d'autre de la tête de l'accélérateur, dont la distance séparant les plans est ajustable. Les acquisitions débutent immédiatement après l'arrêt du faisceau et durent 200 s. Les images alors produites permettent un suivi quantitatif du degré de reproductibilité des fractions [Nishio et al., 2010]. Au HIT, un TEP autonome est utilisé afin de réaliser ce contrôle qualité [Shakirin et al., 2011].

3.3.1.3 La TEP hors salle

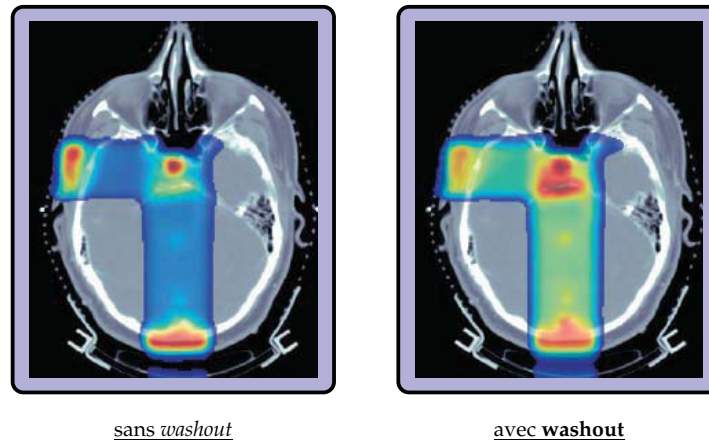


FIGURE 3.16 – Effet du métabolisme sur la distribution d'activité. L'activité métabolique des tissus entraîne une délocalisation de la distribution des émetteurs de positon. Adapté de Parodi et al. [2007].

La TEP hors salle est utilisée en routine clinique comme stratégie de contrôle des traitements de protonthérapie délivrés au MGH de Boston [Parodi et al., 2007, Knopf et al., 2008, 2009]. Le facteur limitant d'une telle mesure est la délocalisation progressive de la distribution des émetteurs de positon due à l'activité métabolique (*washout*) des tissus. Cette délocalisation entraîne une incertitude sur la

mesure balistique, comme on peut le constater à partir de la figure 3.16. Il s'agit de simulations de la distribution spatiale des émetteurs de positon sans tenir compte du *washout* (figure de gauche), et en rajoutant un modèle simple de *washout* (figure de droite). Cette activité métabolique est à l'origine de décallages significatifs, de l'ordre de plusieurs mm.

3.3.1.4 Comparaison de ces trois stratégies

Il existe dans la littérature deux études comparatives des différentes stratégies d'implémentation de la TEP comme modalité de contrôle des traitements d'hadronthérapie [Parodi et al., 2008] et [Shakirin et al., 2011].

La première étude, réalisée par Parodi et al en 2008, compare la TEP en ligne et la TEP hors ligne dans le cas de l'hadronthérapie par ions carbone et par protons. Cette étude considère deux familles d'accélérateurs : les cyclotrons caractérisés par un déversement continu (pas de pauses liées aux phases de remplissage et d'accélération), et les synchrotrons caractérisés par un déversement haché en raison des phases de pause nécessaires au remplissage et à l'accélération des ions. Concernant les synchrotrons, deux structures sont considérées. La première, est analogue à celle du GSI : cycle de 5 s, dont 1 s d'extraction et 4 s de pause. La seconde, est analogue à celle du HIT : cycle de 3 s, dont 1,5 s d'extraction et 1,5 s de pause. La durée des traitements (pour une dose physique de 1 Gy) sont de 1 min pour le cas cyclotron, 3 min pour le cas synchrotron avec une structure analogue à celle du HIT et 10 min pour le cas GSI.

Le problème est divisé en deux composantes. La première s'intéresse à l'estimation de la statistique qu'il est possible d'acquérir lors de mesures en ligne et hors ligne. La seconde s'attèle à étudier l'effet du *washout* en ligne et hors ligne.

Lors d'une mesure en ligne, ce sont les espèces de courte durée de vie qui dominent (^{15}O et ^{10}C), tandis que ce sont les espèces de durée de vie longue qui dominent lors des mesures hors ligne (^{11}C essentiellement). Les taux de ^{11}C et ^{15}O induits par un faisceau de protons sont équivalents alors que celui du ^{11}C est bien supérieur à celui de ^{15}O dans le cas des ions carbone.

Concernant des irradiations par faisceaux de protons issus de cyclotrons, la statistique disponible en ligne est très inférieure à celle hors ligne, car en ligne l'activité est dominée par ^{15}O uniquement, alors qu'en salle la contribution du ^{11}C se rajoute, ce qui tend à doubler la statistique. En revanche, concernant les faisceaux issus de synchrotrons, la statistique disponible en ligne et hors ligne sont comparables en raison de la durée des traitements, de fait, plus longue en raison des phases de pauses.

Concernant des irradiations par ions carbone, en termes de statistique, les acquisitions en ligne sont pénalisées par un signal moins abondant car ^{15}O est minoritaire par rapport au ^{11}C .

Les effets du *washout* apparaissent comme le facteur limitant des acquisitions hors ligne. En effet, les distributions d'activité sont fortement délocalisées à mesure que l'acquisition se poursuit longtemps après l'arrêt du traitement.

En résumé, les acquisitions en ligne sont affectées par les coïncidences parasites issues des fragmentations nucléaires et par des statistiques globalement inférieures à celle hors ligne. D'un autre côté, les acquisitions hors ligne bénéficient d'une statistique supérieure et ne sont pas perturbées par ces coïncidences parasites. En revanche, le *washout* vient biaiser l'adéquation de la mesure de la distribution spatiale des émetteurs de positon avec le parcours des ions primaires. La modélisation du *washout* est un problème extrêmement complexe, car il repose, entre autre, sur des données métaboliques intrinsèques à chaque patient. Cet aspect, apparait comme rédhibitoire actuellement.

Dans ces circonstances, le meilleur compromis semble être la TEP en salle selon une étude rapportée par Shakirin *et al* [Shakirin *et al.*, 2011]. En effet, une mesure réalisée sitôt que le traitement est achevé ne se heurte pas à ces contraintes d'acquisitions bruitées, et les effets du *washout* ne sont pas encore trop importants. Ceci autorise alors un contrôle *a posteriori* alors qu'une mesure en ligne offrirait la possibilité d'interrompre l'irradiation en cours. Il s'agit alors d'un contrôle interventionnel.

La nécessité d'un tel contrôle interventionnel trouverait sa justification sur le plan clinique. En effet, dans la mesure où le traitement est fractionné en plusieurs séances, la pertinence d'un contrôle interventionnel est discutable. En effet, les écarts mesurés lors d'une fraction peuvent être compensés lors de la fraction suivante, de sorte qu'en moyenne, le volume prévisionnel de traitement reçoive la dose prescrite. Cependant, l'hadronthérapie pourrait être envisagée en complément de la radiothérapie, avec des fortes doses délivrées en une seule fois. Dans ce cas, un contrôle balistique interventionnel devient crucial, et la pertinence d'un tel dispositif devient claire.

3.3.2 Les autres stratégies à l'étude

D'autres stratégies sont actuellement en cours d'étude. Testa *et al* ont étudié l'éventualité d'un contrôle en ligne par mesure des γ prompts pour des traitements par faisceaux d'ions carbone [Testa *et al.*, 2008], [Testa *et al.*, 2009] alors que Pofl *et al*, Bom *et al*, Kurosawa *et al* et Smeets *et al* pour des faisceaux de protons [Polf *et al.*, 2009a], [Polf *et al.*, 2009b], [Bom *et al.*, 2012], [Kurosawa *et al.*, 2012], [Smeets *et al.*, 2012]. Les mesures réalisées tendraient à confirmer la faisabilité d'un contrôle en temps réel. Différentes modalités seraient envisagées pour la mesure des γ prompts : une caméra Compton ou une caméra collimatée.

La caméra Compton exploite la signature de la diffusion Compton pour détecter les γ [Richard *et al.*, 2009], [Richard *et al.*, 2011].

Les différentes couches de détecteur mesurent les positions d'interaction du photon $\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3$ dans les plans du diffuseur et de l'absorbeur, les énergies cédées, $\Delta\mathcal{E}_1$ et $\Delta\mathcal{E}_2$ et l'énergie déposée dans l'absorbeur, \mathcal{E}_2 . Soient ϑ_1 et ϑ_2 les angles de diffusion d'un γ prompt dans chacun des diffuseurs. Soient $\mathcal{E}_0, \mathcal{E}_1$ et \mathcal{E}_2 les énergies, initiale, après diffusions dans les diffuseurs. On a alors, $\mathcal{E}_0 = \mathcal{E}_1 + \Delta\mathcal{E}_1$ et $\mathcal{E}_1 = \mathcal{E}_2 + \Delta\mathcal{E}_2$. Les inconnues du problème sont les énergies \mathcal{E}_0 et \mathcal{E}_1 qui en

théorie permettent de déterminer l'angle ϑ_1 , conformément à l'équation :

$$\cos(\vartheta_1) = 1 - m_e c^2 \left(\frac{1}{\mathcal{E}_1} - \frac{1}{\mathcal{E}_0} \right) \quad (3.4)$$

On détermine alors \mathcal{E}_1 en résolvant le système :

$$\cos(\vartheta_2) = \frac{\vec{r}_1 \cdot \vec{r}_2}{\|\vec{r}_1\| \|\vec{r}_2\|} = 1 - m_e c^2 \left(\frac{1}{\mathcal{E}_2} - \frac{1}{\mathcal{E}_1} \right) \quad (3.5)$$

On peut ainsi remonter à ϑ_1 en posant que :

$$\mathcal{E}_0 = \mathcal{E}_1 + \Delta\mathcal{E}_1 + \mathcal{E}_2 + \Delta\mathcal{E}_2 \quad (3.6)$$

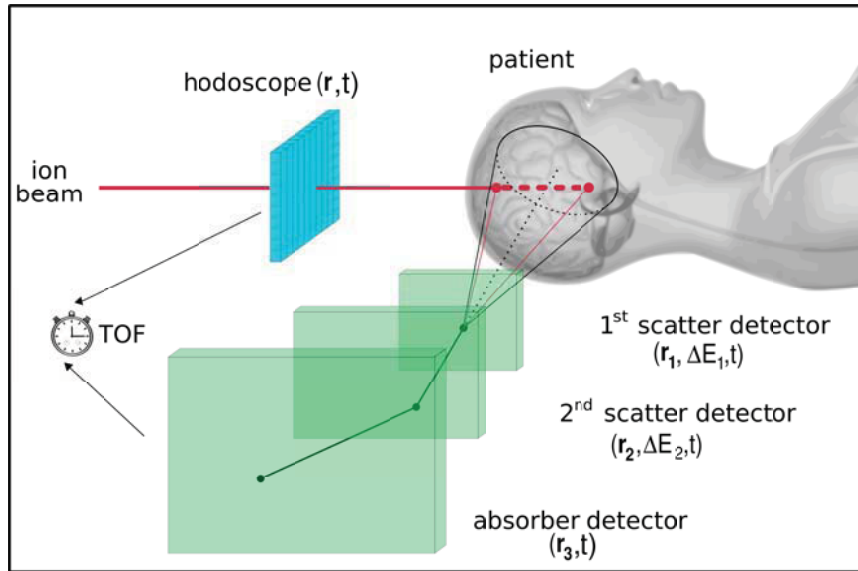


FIGURE 3.17 – Principe d'une caméra Compton à double diffuseur utilisable dans des conditions d'irradiation d'un patient dans le cadre d'un traitement par faisceau d'ions. Adapté de [Richard et al., 2011]

L'angle ϑ_1 définit ainsi un cône qui intersecte la droite associée au parcours des ions, déterminée grâce à un hodoscope placé en amont.

Le principal inconvénient de cette technique réside dans la difficulté inhérente à la détection de γ de haute énergie ($\sim 1-10$ MeV). De plus, il faut pouvoir mesurer avec une très bonne résolution les énergies diffusées et absorbées ainsi que les positions d'interaction dans les différentes couches.

La caméra collimatée (cf. figure 3.18) est un détecteur permettant de ne sélectionner que les γ émis dans une direction donnée [Testa, 2010], [Bom et al., 2012] et [Smeets et al., 2012]. En principe, cette manière de détecter les γ ne permet d'accéder qu'au profil d'émission des γ prompts. Couplée à un hodoscope, elle permettrait d'accéder à une information tridimensionnelle, bien que la mesure de γ reste uniquement longitudinale.

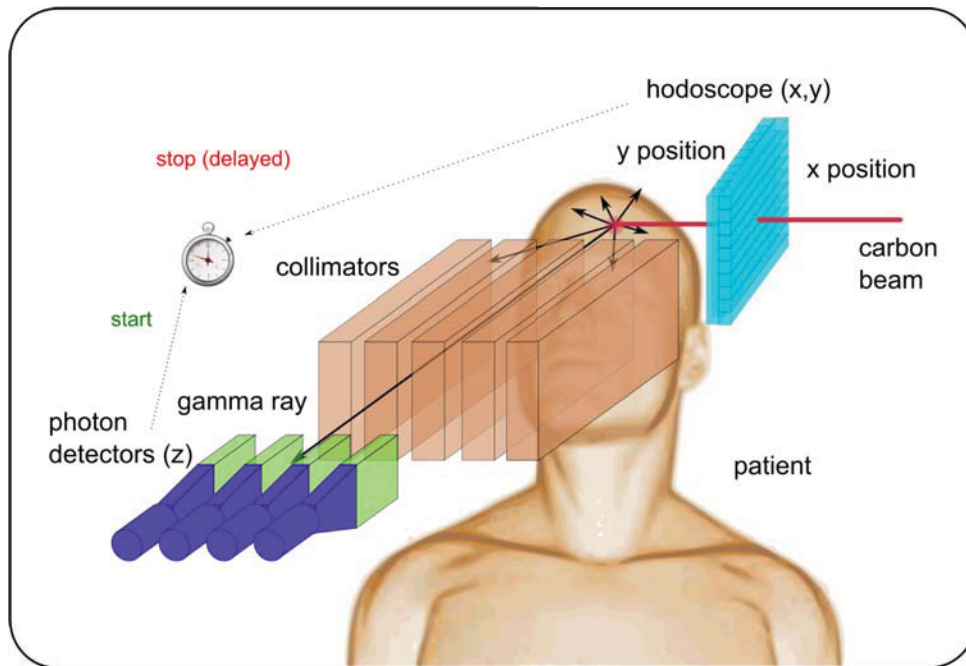


FIGURE 3.18 – Principe d’une caméra collimatée. Avec la courtoisie de Cédric Ray.

La dernière technique en cours d’investigation est fondée sur la détection des protons secondaires émergents du volume d’interaction [Henriquet, 2011], [Jakubek et al., 2011]. La figure 3.19 présente un dispositif de détection de ces protons secondaires.

Les détecteurs pixélisés placés de part et d’autre du patient permettent de reconstruire les vertex primaires de production des protons détectés. La densité de ces vertex est corrélée au parcours des ions primaires.

Des mesures ont été reportées par Jakubek *et al* [Jakubek et al., 2011] pour un faisceau d’ions carbone interagissant avec une cible d’eau. La figure 3.20 décrit le dispositif expérimental ainsi que l’image reconstruite par rétroprojection. Il s’agit de la densité des vertex primaires de production des protons détectés par un détecteur voxelisé. Les différentes densités de vertex reconstruits, apparaissant en rouge, coïncident avec la position de la fenêtre de sortie de la cible, et avec la position de la cible d’interaction. On constate une chute de cette densité de vertex avant la profondeur du pic de Bragg, matérialisé en trait rouge.

Ces mesures tendent à prouver la viabilité d’une telle approche mais nécessitent toutefois d’être étayées. De toutes les techniques que nous venons d’énumérer, seule la technique TEP a été utilisée en routine clinique.

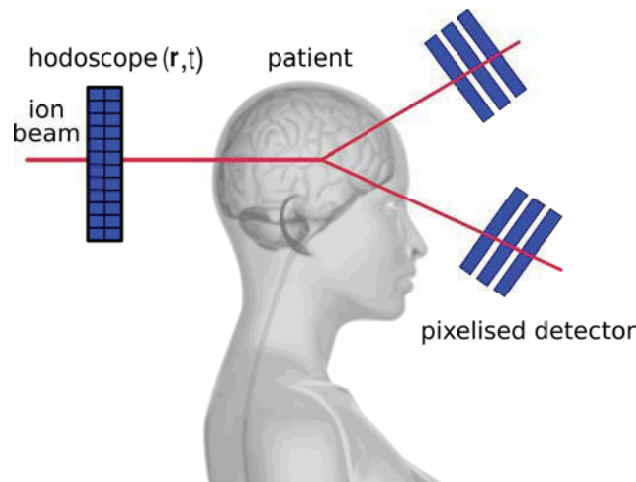


FIGURE 3.19 – Principe de la détection des protons secondaires. Adapté de [Henriquet, 2011]

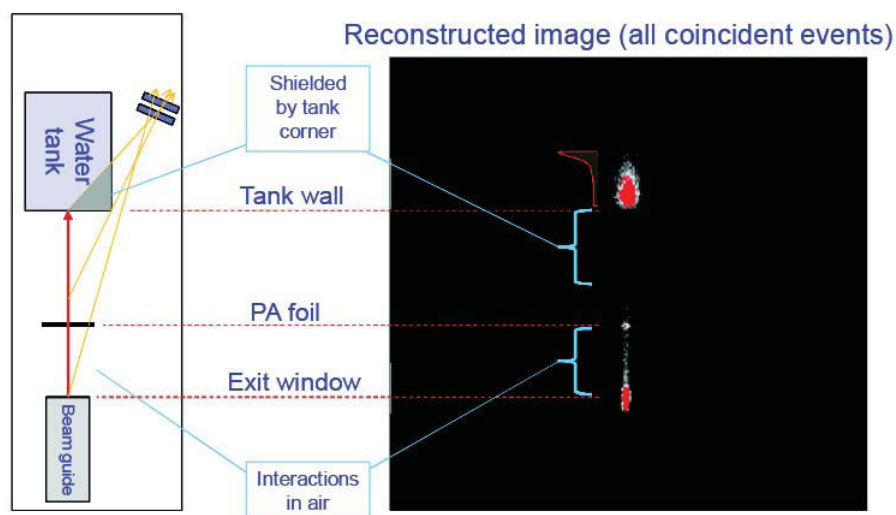


FIGURE 3.20 – Principe de la détection des protons secondaires [Jakubek et al., 2011]

3.4 Définition du problème et méthodologie

Dans ce contexte, ce travail de thèse s'inscrit dans la continuité des travaux initiés sur la TEP mais se focalisera essentiellement autour d'une acquisition en ligne. Or, à la différence de la TEP traditionnelle, une mesure de l'activité en ligne est contrainte par le fort taux de γ prompts et la faible densité d'activité induite. Il s'agit ici d'étudier alors la problématique de l'acquisition en ligne sans aller jusqu'à définir un protocole d'assurance qualité. Nous partons du principe que cette étape ne pourra voir le jour dès lors qu'un détecteur dédié sera conçu.

La question qui se pose alors est la suivante. A l'échelle d'une irradiation, peut-on extraire du bruit de fond prompt, la distribution d'émetteurs β^+ induite ? Pour répondre à cette question, nous procèderons en trois étapes.

- I- Faute de pouvoir faire des mesures précises, nous étudierons dans un premier lieu la fragmentation des ions par simulation. Nous utiliserons à cet effet le code de transport GEANT4. Au cours du chapitre 2, nous avons introduit différents modèles hadroniques. Nous étudierons, au cours du chapitre 4, l'implémentation générale de ces modèles et nous livrerons à une évaluation de ces derniers à défaut de fournir une complète validation.
- II- Ceci étant fait, nous étudierons par simulation les contraintes liées à une mesure en ligne du point de vue de la statistique d'acquisition et de la reconstruction. La clé de voûte de cette étude réside dans l'identification des paramètres permettant de générer une statistique comparable à celle d'une fraction d'un traitement. Ces paramètres sont : la dose physique nécessaire par fraction, le nombre d'ions primaires, la modulation du pic de Bragg étalé, l'intensité du faisceau et la structure temporelle du faisceau. Nous avons donc été contraints de poser le cadre de l'étude d'après les données bibliographiques disponibles ainsi que les diverses discussions que nous avons eu avec quelques acteurs cliniques. Le tableau 3.1 donne quelques exemples des fractionnements utilisés au NIRS à Chiba au Japon. Sachant que l'efficacité biologique des ions entre 1 et 4, nous choisirons de travailler avec une dose physique de l'ordre du gray.

Cancers (site)	Dose totale (GyE)	Dose/fraction (GyE)
adénocarcinomes (tête et cou)	57.6	3.6
sarcomes (tête et cou)	70.4	4.4
chordomes et chondrosarcomes (base du crâne)	57.6	3.6
sarcomes (os et tissus mous)	70.4	4.4

TABLE 3.1 – Quelques exemples de fractionnement pratiqués au national institute of radiological sciences (NIRS) à Chiba au Japon [NIRS-ETOILE, 2009].

Concernant la protonthérapie, on peut également raisonner à partir d'une dose physique de l'ordre du gray. A titre d'exemple, au centre de protonthérapie d'Orsay, les craniopharyngiomes pédiatriques sont traités à raison de 1,8 GyE par fraction sachant que l'efficacité biologique relative des protons est de l'ordre de 1,1.

La problématique peut être ainsi résumée. Après avoir calculé les paramètres nécessaires pour déposer une dose physique de l'ordre du Gy, comme l'énergie et le nombre d'ions nécessaires par tranche, on génère des distributions

des émetteurs β^+ et de γ prompts. Le figure 3.21 présente les distributions de dose, des émetteurs β^+ et des γ prompts, simulées avec GEANT4 dans un matériau équivalent à du tissu mou pour un pic de Bragg étalé obtenu pour un faisceau d'ions carbone dont l'énergie est modulée entre 128,6 et 163 MeV.⁻¹.

Sachant que la durée des traitements est de l'ordre de la minute, peut-on acquérir, sélectionner et reconstruire suffisamment de données pour fournir un contrôle balistique ?

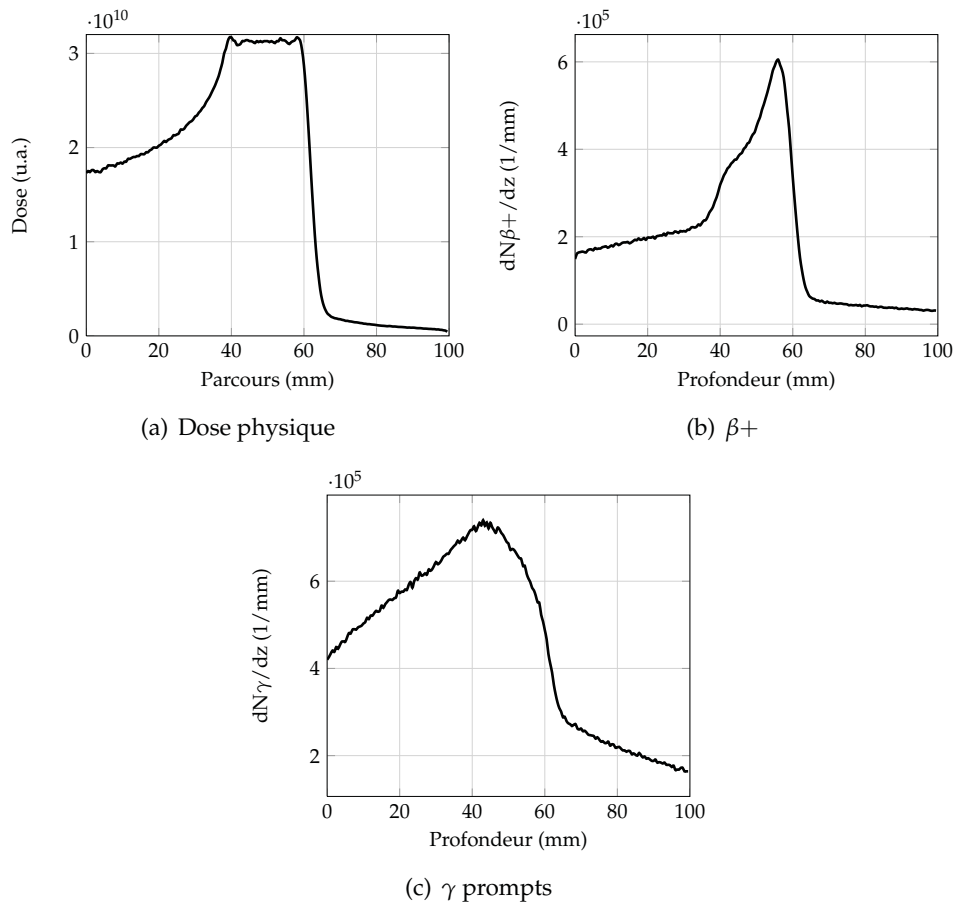


FIGURE 3.21 – Simulation GEANT4 de la distribution des γ prompts et des émetteurs β^+ dans un matériau équivalent tissu mou pour un pic de Bragg étalé obtenu pour un faisceau d'ions carbone dont l'énergie est comprise entre 128,6 et 163 MeV.⁻¹.

III- Enfin, le dernier chapitre sera consacré à une validation expérimentale de certains critères identifiés par simulation. Nous ne pourrons pas tous les valider, car le dispositif de détection souffre de quelques limites. Néanmoins, cette étude aura le mérite d'apporter une preuve instrumentale de la faisabilité de la mesure de l'activité en ligne sous certaines conditions.

A retenir : Ce travail se concentre sur une modalité de contrôle qualité : le contrôle qualité réalisé pendant l'irradiation, que l'on nommera contrôle qualité en ligne. La grandeur jugée pertinente, caractéristique de la qualité du traitement est la distribution des radionucléides émetteurs de positon induits par réactions de fragmentations nucléaires. Le défi posé par cette mesure, consiste à séparer le signal du bruit. Cette thèse s'intéresse aux méthodes instrumentales permettant, en ligne, de rejeter le bruit de fond. Nous aborderons le problème suivant deux approches : une approche par simulation et une approche expérimentale. Les chapitres 4 et 5 seront dédiés à la simulation. Nous y détaillerons une évaluation des modèles hadroniques ainsi qu'une étude dédiée à la simulation d'un dispositif de mesure en ligne permettant d'identifier les contraintes d'acquisition. Enfin, le chapitre 6 sera consacré à une preuve expérimentale de la viabilité d'une mesure en ligne de l'activité β^+ induite.

Simulations Monte Carlo avec GEANT4

Préambule : Les méthodes Monte Carlo constituent des outils indispensables lorsqu'il s'agit d'étudier les interactions des particules avec la matière. Il s'agit de l'ensemble des méthodes permettant de calculer des valeurs numériques à partir de la génération de nombres aléatoires. Elles se prêtent bien à la description des interactions particule/matière car elles sont gouvernées par les sections efficaces, caractérisant un ensemble de processus physiques et qui expriment une sorte de probabilité d'occurrence. Historiquement, ces méthodes furent développées sous l'impulsion de John von Neumann et Stanislas Ulam, lors des recherches sur la fabrication de la bombe atomique. Ils ont utilisé ces méthodes probabilistes pour résoudre des équations aux dérivées partielles dans le cadre du transport des particules (Monte-Carlo N-Particle transport, MCNP). Il existe aujourd'hui plusieurs codes fondés sur les méthodes Monte Carlo. Nous nous intéresserons uniquement à l'un d'entre eux : GEANT4 (GEometry ANd Tracking). Il fût développé dans ses versions antérieures (0 à 3) dans l'optique de fournir aux physiciens une "boîte à outils" permettant de valider la construction des détecteurs. La version 4 a été réécrite en C++ selon une approche orientée objet. Le chapitre 4 sera structuré en trois parties. La première partie sera une introduction à GEANT4, la seconde décrira l'implémentation des modèles physiques qui nous intéressent. Enfin, la troisième portera sur une première évaluation ces modèles physiques.

Sommaire

4.1	Introduction à GEANT4	85
4.2	Implémentation des modèles hadroniques	87
4.3	Evaluation des modèles hadroniques	94

4.1 Introduction à GEANT4

GEANT4 est un logiciel fondé sur les méthodes Monte Carlo dédiées à la simulation des interactions particule/matière [Agostinelli et al., 2003], [Allison et al.,

2006]. A la différence d'autres codes comme FLUKA ou encore MCNPX, le code source de GEANT4 est accessible à la communauté. Cet aspect est intéressant, car il offre la possibilité à tout utilisateur d'accéder à la structure interne du code, et ainsi de pouvoir le modifier et l'aménager selon sa convenance.

Une simulation GEANT4 repose sur trois ingrédients fondamentaux : la définition des matériaux et des géométries (*Detector Construction*), la définition des particules et des processus physiques d'intérêts (*Physics List*) et la génération des particules primaires (*Primary Generator Action*). Le suivi des particules que l'on nomme *tracking*, est effectué quels que soient le type de particule et de processus physique. Concernant les processus physiques, on distingue ceux intervenant au repos (*at rest*), pendant (*along*) ou après le transport (*post*).

Le *tracking* des particules peut se faire à différentes échelles de la simulation. Son unité est définie par le *step*. A chaque fois qu'une particule subit une interaction physique ou change de volume, on lui associe un *step* qui est caractérisé par deux étapes : un *pre-step* et un *post-step*.

En plus du *step*, on peut aussi suivre les interactions à l'échelle de l'*event* et du *run*. Supposons un électron interagissant avec un matériau donné, l'*event* définit la totalité des *steps* engendrés par toutes les interactions subies par l'électron et toutes les particules secondaires produites.

Le *run* constitue l'échelle la plus globale car il fait référence à un ensemble d'*events* pour une simulation. En résumé, l'émission d'un γ de Bremsstrahlung par un électron constitue un *step*, l'ensemble des interactions induites par cet électron et ses descendants constitue un *event*. Le *run* définit un ensemble d'*events*.

Le *Detector Construction* permet de définir les matériaux sensibles ainsi que leur géométrie. Il existe à ce titre une base de données contenant un ensemble de matériaux prédéfinis, mais l'utilisateur a la possibilité de définir lui-même ses propres matériaux. Il peut définir différentes formes géométriques qu'il peut agencer grâce à des méthodes de placements (rotations, translations). Il n'existe à l'heure actuelle aucune interface graphique permettant le développement de géométries complexes ; aussi le mode interactif est très précieux.

La *Physics List* gère les particules ainsi que les processus physiques souhaités. On distingue les processus électromagnétiques des processus hadroniques. Nous reviendrons ultérieurement sur ces notions.

On définit, lors de la génération des particules primaires (*Primary Generator Action*) l'ensemble de leurs caractéristiques (énergie, nature, direction, etc.). Il est possible de générer des particules selon une distribution *ad hoc*. C'est tout l'intérêt des méthodes Monte Carlo.

Hormis cette structure de base, GEANT4 possède des classes permettant à l'utilisateur d'intervenir à n'importe quelle échelle de la simulation :

- *G4UserRunAction*, permettant d'agir sur le début et la fin du *run*
- *G4UserEventAction*, permettant d'agir sur le début et la fin de l'*event*
- *G4UserStackingAction*, permettant d'accéder de manière spécifique aux différentes couches du *tracking*
- *G4UserTrackingAction*, permettant d'accéder de manière spécifique à chaque

unité définie par un *pre* et *post step*

- **G4UserSteppingAction**, permettant d’accéder de manière spécifique à chaque *step*

Cette méthodologie permet de récupérer au cours de la simulation beaucoup d’informations sur les interactions des différentes particules.

Ce travail s’est focalisé pour une grande partie sur la compréhension des modèles hadroniques implémentés dans GEANT4, spécifiques à la physique de l’hadronthérapie. Nous allons, dans ce qui suit, décrire cette implémentation.

4.2 Implémentation des modèles hadroniques

Cette partie est consacrée à la description des modèles hadroniques introduits lors du chapitre 2, et disponibles dans GEANT4. Tout d’abord, les modèles du dynamique moléculaire quantique puis de la cascade binaire seront abordés. Enfin, les modèles de désexcitation clôtureront cette partie descriptive.

4.2.1 La dynamique moléculaire quantique

Le modèle de dynamique moléculaire quantique implémenté dans GEANT4 est JQMD (Jaeri Quantum Molecular Dynamics) [Chiba et al., 1995],[Chiba et al., 1996]. Le tableau 4.1 décrit son implémentation générale.

G4QMDReaction : :ApplyYourself(projectile,cible)
<ul style="list-style-type: none"> – Paramètre d’impact maximum b_{max} calculé à partir des sections efficaces de Shen [Shen et al. [1986]] – Paramètre d’impact choisi tel que $b_{reaction} \in [0, b_{max}]$ – Initialisation de l’espace des phases : <ul style="list-style-type: none"> – G4QMDGroundStateNucleus(G4int z,G4int a) : (r_α, p_α) initialisation – G4QMDMeanField meanFiel→SetSystem(projectile+target) : interaction définie par le champ moyen – G4QMDCollision collision→SetMeanField (meanField)
<ul style="list-style-type: none"> – for (G4int i = 0 ; i < 100 fm/c ; i++) meanField->DoPropagation(1 fm/c) Evolution dans l’espace des phases collision->CalKinematicsOfBinaryCollisions(1 fm/c) Collision binaire+ exclusion de Pauli – Formation des fragments <ul style="list-style-type: none"> – $R_{coal} = 4$ fm – Fragments excités {A,Z,E*}

TABLE 4.1 – Implémentation de QMD dans GEANT4 version 9.4.

Cette implémentation reprend les différentes étapes introduites au cours du chapitre 2, à savoir le calcul du paramètre d’impact de la collision, la propagation

de la collision dans l'espace des phases et la formation des fragments.

L'ingrédient principal est la méthode *ApplyYourself(projectile,target)* de la classe *G4QMDReaction*. Cette méthode gère le calcul du paramètre d'impact, l'initialisation de l'espace des phases, la propagation des nucléons dans le champ moyen, les collisions binaires qui permettent de restaurer le principe d'exclusion de Pauli et la formation d'un ensemble de fragments excités.

4.2.1.1 Calcul du paramètre d'impact de la collision

La collision se produit pour un paramètre d'impact b . La section efficace de réaction est calculée selon les sections efficaces de Shen [Shen et al., 1986] :

$$\sigma_R = \pi \mathcal{R}^2 \left[1 - \frac{\mathcal{B}}{\mathcal{E}_{CM}} \right] \quad (4.1)$$

où \mathcal{R} est un rayon d'interaction et \mathcal{B} définit une barrière d'interaction noyau-noyau. Les sections efficaces de Shen sont adaptées pour des énergies \geq jusqu'à 30 MeV.u⁻¹. Le paramètre d'impact maximum est calculé :

$$b_{max} = \sqrt{\sigma_R / \pi} \quad (4.2)$$

Le paramètre d'impact de collision est choisi aléatoirement tel que :

$$b_{reaction} = \sqrt{r} b_{max} \quad (4.3)$$

où r décrit un nombre aléatoire suivant une loi uniforme.

4.2.1.2 Initialisation de l'espace des phases

L'étape suivante consiste à initialiser la position des centroïdes de chaque fonction d'onde (r_α, p_α) ainsi que les termes du potentiel effectif V_{ij} :

$$V_{ij} = V_{Coul} + V_{Yuk} + V_{loc}^{(2)} + V_{loc}^{(3)} + V_{vit} \quad (4.4)$$

Cette initialisation est gérée par la classe *G4QMDParameters*. Au cours du chapitre 2, différents paramètres ont été introduits : t_1 et t_2 , t_3 , t_4 et t_5 . Le terme potentiel de JQMD ne compte pas d'interaction dépendante des vitesses, mais comporte un paramètre supplémentaire, noté c_l pour l'interaction coulombienne.

$$\begin{aligned} t_1 &= \frac{\alpha}{2\rho_0 (4\pi L)^{3/2}} \\ t_2 &= \frac{\beta (\gamma + 1) (4\pi L)^{3\gamma/2}}{2\rho_0^\gamma} \\ t_3 &= \frac{E_{sym}}{2\rho_0 (4\pi L)^{3/2}} \\ c_l &= \frac{c_{Coul}}{2} \end{aligned} \quad (4.5)$$

Le tableau 4.2 donne les valeurs des paramètres physiques permettant l'initialisation du potentiel effectif.

ρ_0	L	E_{sym}	α	β	γ
$0,168 \text{ fm}^{-3}$	2 fm	25 MeV	$-219,418 \text{ MeV}$	$165,327 \text{ MeV}$	$1,33333$

TABLE 4.2 – $\alpha, \beta, \gamma, \rho_0, L$ and E_{sym} parameters available in Geant4

Les paramètres $\rho_0, E_{sym}, \alpha, \beta, \gamma$ décrivent les propriétés de la matière nucléaire à l'état fondamental. L définit l'étalement du paquet d'onde.

4.2.1.3 Evolution temporelle

L'évolution temporelle du système est gérée par la méthode *G4QMDMeanField::DoPropagation* par pas de 1 fm.c^{-1} . Le gel de la collision intervient après 100 fm.c^{-1} .

4.2.1.4 Collision binaire et restauration du principe d'exclusion de Pauli

La collision binaire est gérée par la méthode *CalKinematicsOfBinaryCollisions* de la classe *G4QMDCollision*. Elle dérive de la classe *G4Scatterer* et utilise la méthode *theScatterer->Scatter(kt1, kt2)* qui retourne un *kinetictrackvector* non vide si les deux nucléons *kt1* et *kt2* ont diffusé et satisfont le principe d'exclusion de Pauli. Les fragments formés selon cette procédure seront désexcités par des processus qui seront décrits au paragraphe 4.2.3.

4.2.1.5 Formation des fragments

Après 100 fm.c^{-1} , la méthode *G4QMDMeanField::DoClusterJudgment* procède à la formation des fragments en considérant que tous les nucléons dont la distance est au plus $r_{max} = 4 \text{ fm}$ et l'impulsion est inférieure à $p_{max} = 0.0966 \text{ GeV}$ constituent un même fragment. p_{max} est déduit de r_{max} d'après le principe d'incertitude d'Heisenberg :

$$\frac{r_{max} \times p_{max}}{2} < \hbar c \quad (4.6)$$

Le terme $1/2$ tiend compte de la nature fermionique des nucléons.

4.2.2 La cascade binaire

Le modèle de la cascade binaire implémenté dans GEANT4 comprend la gestion des collisions nucleon-noyau à travers la méthode *G4BinaryCascade::ApplyYourself(projectile, cible)* et la gestion des collisions noyau-noyau à travers la méthode *G4BinaryLightIonReaction::ApplyYourself(projectile, cible)*.

quasi-projectile sera désexcité par la méthode *G4PreCompoundModel::DeExcite(A,Z,E*)* alors que la quasi-cible sera gérée par *G4ExcitationHandler::BreakItUp(A,Z,E*)*.

4.2.2.3 Propagation de la cascade : Propagate()

L'espace des phases est initialisé. Le noyau qui jouera le rôle de projectile dans la cascade sera le plus léger des deux noyaux impliqués dans la réaction.

Lorsque le projectile est un nucléon, le paramètre d'impact maximal est égale au rayon de la cible avec une marge de 3 fm. Lorsque le projectile est un noyau, le paramètre maximal est la somme des rayons du projectile et de la cible. Le paramètre d'impact est choisi selon un tirage aléatoire dans un disque de rayon égal au paramètre d'impact maximum. La direction initiale du projectile est perpendiculaire à ce disque d'impact. Les nucléons sont ensuite propagés en ligne droite.

La distance d séparant les nucléons du projectile et de la cible ainsi que le temps de vol correspondant sont calculés. La section efficace de collision nucléon-nucléon σ , est déterminée à partir du moment du projectile et des moments des nucléons dans le noyau cible. Enfin, les candidats à la collision sont classés par ordre de temps de vol croissant et la collision a lieu si $d < \sqrt{\sigma/\pi}$. Pour chaque nucléon diffusé, les distances et le temps de vol sont ensuite recalculés, et le processus est réitéré tant que l'énergie cinétique des participants est supérieure à 70 MeV.

Le principe de Pauli est assuré par la méthode *G4BinaryCascade::CheckPauliPrinciple()* qui supprime toutes les collisions telles que l'impulsion des nucléons après collision est inférieure à l'impulsion de Fermi. Si aucune collision n'a lieu, un nouveau paramètre d'impact est calculé.

Les résidus de cette collision sont des nucléons libres, une quasi-cible et un quasi-projectile, dont la complexité dépend de la centralité de la collision.

4.2.2.4 Pré-équilibre : DeExcite(A,Z,E*)

La méthode *G4PreCompoundModel::DeExcite(A,Z,E*)* intervient après la collision pour gérer la phase de pré-équilibre du quasi-projectile. L'énergie d'excitation est dissipée sous forme de création/destruction d'excitons (paires de nucléon-trou).

L'initialisation de cette étape calcule le nombre d'excitons associés au fragment, n , le nombre d'excitons d'équilibre, n_{eq} et les probabilités de transitions sachant que les transitions autorisées sont : $\Delta n = \pm 2, 0$. Il y a alors compétition entre des transitions non radiatives (création/destruction d'excitons) et l'émission de fragments légers. Dès que le nombre d'excitons d'équilibre est atteint, les processus de désexcitation prennent le relais.

4.2.3 La désexcitation

La désexcitation des fragments est gérée par une classe généraliste : *G4ExcitationHandler*. Comme son nom le suggère, cette classe gère l'appel des différents mo-

dèles en fonction de l'état d'excitation du fragment. Le processus global peut être décrit en deux phases.

Une première phase, gérant les appels des modèles d'évaporation et de Fermi break-up. Une seconde phase propre à l'émission de photons de transitions radiatives (cf. figures 4.2 et 4.3).

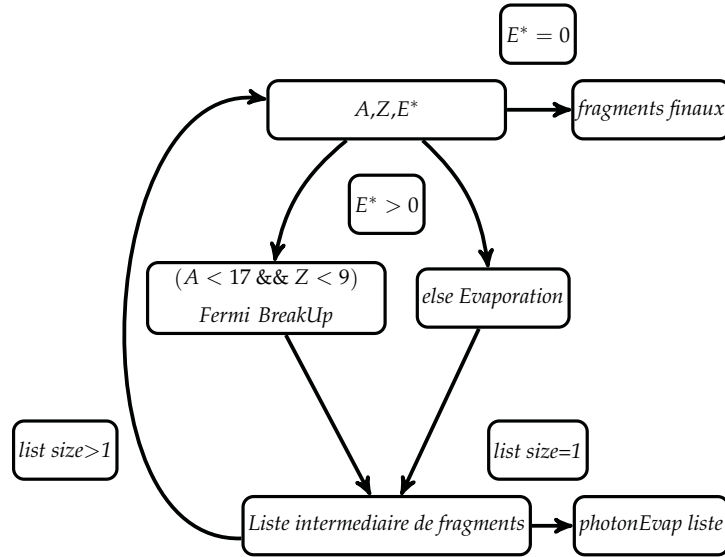


FIGURE 4.2 – Première phase de la chaîne de désexcitation : seuls les modèles du Fermi break-up et d'évaporation sont invoqués

4.2.3.1 Le Fermi Break-up

Comme cela a déjà été mentionné au cours du chapitre 2, la probabilité pour chaque canal de désexcitation par Fermi break-up est calculée conformément à l'équation 4.7.

$$W_i \propto E_{disp,i}^{\frac{3n-5}{2}} \quad (4.7)$$

où $E_{disp,i}$ est l'énergie totale disponible dans le centre de masse pour le canal i .

La méthode **G4FermiBreakUp::BreakItUp(A,Z,E*)** gère la désexcitation et procède comme suit. Tout d'abord, tous les canaux de désexcitation sont déterminés et les probabilités d'occurrence associées sont calculées. Ensuite pour chaque canal possible, tel que W_i est supérieur strictement à 0, le canal de désexcitation est choisi par tirage aléatoire.

4.2.3.2 L'évaporation

Concernant l'évaporation, le modèle implémenté est celui de l'évaporation généralisée (Generalised Evaporation Model, GEM). La méthode **G4GEMChannel::BreakUp-**

(A, Z, E^*) calcule les probabilités d'occurrence des différents canaux, selon le schéma d'évaporation de Weisskopf et Ewing pour l'émission des fragments hadroniques [Weisskopf and Ewing, 1940].

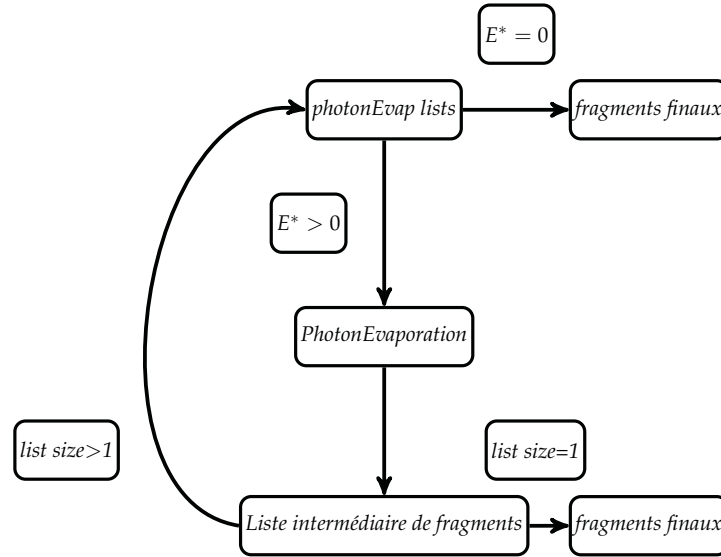


FIGURE 4.3 – Seconde étape de la désexcitation : on procède uniquement à la désexcitation par émission de photons.

Il s'agit de protons, neutrons, deutons, tritons, hélium 3, de particules α et de tous les noyaux jusqu'au magnésium. Ceci dit, étant donnée la taille des systèmes d'intérêts, l'émission de ces noyaux plus lourds (supérieurs aux particules α) reste peu probable. Les canaux supplémentaires sont ceux de l'émission de photons statistiques et de la fission. De même que pour le Fermi break-up, le canal de désexcitation est choisi aléatoirement, selon une loi uniforme.

4.2.3.3 L'émission de photons

Il y a deux sorte de photons émis durant la désexcitation. Les photons statistiques qui sont émis lors de l'évaporation, lorsque les systèmes excités sont relativement « chauds ». La deuxième sorte de photons sont dits discrets et résultent de transitions radiatives quantifiées, qui interviennent lors de la phase finale de la désexcitation où, en principe, les fragments ont une énergie d'excitation faible.

Pour tout fragment, on peut définir une énergie E_{min} correspondant au premier état excité et E_{max} au dernier état excité avant le continuum. Ainsi, la méthode **G4PhotonEvaporation : :BreakItUp(A,Z,E*)** gère l'émission de photons en fin de désexcitation.

- Si $E^* > E_{max}$ (ce qui est rare en principe en fin de désexcitation), la méthode appelle la désexcitation via l'émission de photons statistiques.

- Si $E_{min} < E^* < E_{max}$, *BreakItUp* fait appel à une méthode *G4NuclearLevel::Near-estLevel(E*,ΔE)* qui gère une base de données tabulées de transitions radiatives. La valeur ΔE définit un degré de compatibilité entre un niveau tabulé et l'énergie d'excitation du fragment. En effet, la transition sera autorisée si $(E^* - E_{tab}) < \Delta E$ (E_{tab} fait référence au niveau tabulé).
- Enfin, si $E^* < E_{min}/2$, il n'y a pas de transition et l'énergie d'excitation du fragment est mise à 0.

4.3 Evaluation des modèles hadroniques

Etant donné que nous sommes amenés à faire des simulations pour obtenir un ordre de grandeur précis sur l'ensemble des particules secondaires produites lors de réactions nucléaires entre des protons ou des ions carbone et des tissus biologiques, l'étape préliminaire naturelle consiste à évaluer les modèles nucléaires jusqu'alors introduits dans la version 9.4 de GEANT4.

4.3.1 Description de la *physics list*

La *physics list* est scindée en deux : *physics list* électromagnétique et hadronique.

4.3.1.1 *Physics list* électromagnétique

Elle est basée sur le modèle de la *physics list* *G4EmStandardPhysics_option3* et gère les interactions des γ , e^+ , e^- , des ions légers (p, n, ^2H , ^3H , ^3He , ^4He), des pions (π^+ , π^-) et des ions génériques au sens de GEANT4, tels que $Z > 4$. Le tableau 4.3 résume tous les processus physiques électromagnétiques utilisés.

TABLE 4.3 – Processus électromagnétiques implémentés dans la “*physics list*”.

particule	processus
γ	<i>G4PhotoElectricEffect</i> , <i>G4ComptonScattering</i> , <i>G4GammaConversion</i>
e^-	<i>G4eMultipleScattering</i> , <i>G4eIonisation</i> , <i>G4eBremsstrahlung</i>
e^+	<i>G4eMultipleScattering</i> , <i>G4eIonisation</i> , <i>G4eBremsstrahlung</i> <i>G4eplusAnnihilation</i>
ions	<i>G4hMultipleScattering</i> , <i>G4ionIonisation</i>
hadrons	<i>G4hMultipleScattering</i> , <i>G4hIonisation</i>

La *physics list* *G4EmStandardPhysics_option3* a été spécialement conçue pour toutes les applications nécessitant de décrire avec une grande précision les interactions des électrons, des hadrons et des ions en l'absence de champ magnétique. Les différences par rapport à la version par défaut sont¹ :

1. http://geant4.kek.jp/geant4/collaboration/working_groups/electromagnetic/physlist9.5.shtml

- l'utilisation de l'option *fUseDistanceToBoundary* pour décrire la diffusion multiple des électrons et des positons
- l'augmentation du nombre de bins dans les tables de sections efficaces à 220 bins (contre 84 par défaut)
- le paramètre *dRoverRange* utilisé pour limiter la taille *step* des processus d'ionisation a été réduit pour les α , ^3He et ions (0,1 contre 0,2 par défaut)
- le paramètre *finalRange* utilisé pour limiter la taille du *step* des processus d'ionisation a été ajusté en fonction des particules : 0,1 mm pour les e^+, e^- , 0,05 mm pour les muons, pions et proton, 0,01 mm pour les α et ^3He et 0,001 mm pour les ions
- le modèle *G4KleinNishinaModel* est utilisé pour décrire la diffusion Compton incluant l'élargissement des longueurs d'onde lié à l'effet Doppler
- le modèle *G4IonParametrisedLossModel* basé sur les tables de l'ICRU 73 [Bimbot et al., 2005] est utilisé pour gérer la perte d'énergie des ions
- le processus *G4RayleighScattering* basé sur le modèle de diffusion Rayleigh de Livermore est utilisé
- le processus *G4NuclearStopping* est utilisé pour les α , ^3He et les ions

Le paramètre *dRoverRange* définit la fraction maximale du parcours d'une particule en un *step*. Autrement dit, *dRoverRange* limite la taille du *step* pour éviter qu'il ne soit trop grand.

Le paramètre *finalRange* fixe la limite pour la réduction progressive de la longueur du *step*. En principe, la taille *step* décroît à mesure que la particule perd de l'énergie. En théorie cette taille de *step* peut tendre vers 0. Le paramètre *finalRange* fixe une longueur en deça de laquelle la particule terminera son processus. Ce couple de paramètres résulte d'un compromis entre précision de la simulation et temps de calcul.

4.3.1.2 Physics list hadronique

La *physics list* hadronique gère l'ensemble des processus hadroniques, c'est à dire les processus élastiques et inélastiques, en vol ou au repos tout comme les processus de décroissance radioactive. Les tableaux 4.4 et 4.5 présentent les particules, les tables de sections efficaces ainsi que les processus et modèles implémentés dans la *physics list* hadronique.

TABLE 4.4 – Sections efficaces totales de réactions implémentées.

Particules	Sections efficaces
ions, ^2H , ^3H , ^3He	<i>G4IonsShenCrossSection</i>
p	<i>G4ProtonInelasticCrossSection</i>
n	<i>G4NeutronInelasticCrossSection</i>
π^+ , π^-	<i>G4PiNuclearCrossSection</i>

Les processus élastiques décrivent les réactions de diffusion nucléon-noyau ou noyau-noyau. Les diffusions nucléon-noyau sont gérées par la classe *G4QElastic*

tandis que les collisions noyau-noyau sont gérées par la classe *G4LElastic*.

Les processus inélastiques sont gérés soit par *G4QMDReaction* ou par *G4BinaryLightIonReaction* pour des projectiles plus lourds que des protons et des neutrons. Le modèle *G4BinaryCascade* est utilisé pour les protons et les neutrons. De plus on rajoute des processus de capture et de fission pour compléter la description des interactions des neutrons. Des processus de haute précision pour des énergies inférieures à 20 MeV sont ajoutées aux processus des neutrons. Il s'agit de processus tabulés (Neutron Data Library, G4NDL) basés sur la base de données ENDL/B-VI (Evaluated Neutron Data Library) [Chadwick et al., 2006].

TABLE 4.5 – Processus et modèles utilisés

Type de collision	Particule	Processus	Modèle
Elastique	$^2\text{H}, ^3\text{H}, ^3\text{He}$	<i>G4Hadron-</i>	<i>G4LElastic</i>
	π^+, π^-	<i>ElasticProcess</i>	
	p, n	<i>G4Hadron-</i> <i>ElasticProcess</i>	<i>G4QElastic</i>
Inélastique	$^2\text{H}, ^3\text{H}, ^3\text{He}$	<i>G4Hadron-</i>	<i>G4QMDReaction</i>
	generic ion	<i>InelasticProcess</i>	<i>G4BinaryLightIon</i> <i>Reaction</i>
	π^+, π^-		
	p	<i>G4Hadron-</i> <i>InelasticProcess</i>	<i>G4BinaryCascade</i>
	n	<i>G4Hadron-</i> <i>InelasticProcess</i>	<i>G4BinaryCascade</i>
	n	<i>G4Neutron-</i> <i>InelasticProcess</i>	<i>G4BinaryCascade</i>
	n	<i>G4Neutron-</i> <i>InelasticProcess</i>	for energies > 20 MeV
	n	<i>G4Neutron-</i> <i>InelasticProcess</i>	<i>G4NeutronHPInelastic</i> for energies < 20 MeV
	n	<i>G4Hadron-</i> <i>CaptureProcess</i>	<i>G4LCapture</i> for energies > 20 MeV
	n	<i>G4Hadron-</i> <i>CaptureProcess</i>	<i>G4NeutronHPCapture</i> for energies < 20 MeV
	n	<i>G4Hadron-</i> <i>FissionProcess</i>	<i>G4LFission</i> for energies > 20 MeV
	n	<i>G4Hadron-</i> <i>FissionProcess</i>	<i>G4NeutronHPFission</i> for energies < 20 MeV
Désintégrations radioactives	Ions	<i>G4RadioActiveDecay</i>	-

4.3.2 Etude des collisions induites par ions carbone

Une revue de la bibliographie a permis d'identifier différents types de données expérimentales disponibles, associées à la fragmentation des ions carbone dans un contexte d'hadronthérapie. Elles concernent les particules chargées [Haettner et al., 2006], [Braunn, 2010], les γ prompts [Testa et al., 2008], [Testa et al., 2009], [Testa, 2010], [Foulher et al., 2010] et les émetteurs β^+ [Parodi, 2004], [Pshenichnov et al., 2006], [Sommerer, 2007], [Priegnitz et al., 2008a], [Priegnitz et al., 2008b], [Priegnitz et al., 2012]. Les particules chargées ne nous intéressent pas car il est très facile de les identifier et donc de les éliminer au niveau du trigger. Nous nous intéressons uniquement aux émetteurs β^+ et aux γ prompts.

4.3.2.1 Taux de production intégrés des émetteurs β^+

Le taux de production d'émetteur β^+ , \mathcal{Y}_i , d'une espèce donnée i est définie comme :

$$\mathcal{Y}_i = \frac{N_i}{N_{ion}} \quad (4.8)$$

où N_i est le nombre de radionucléides émetteurs de positon d'espèce i produits et N_{ion} le nombre d'ions primaires incidents. Ces taux expérimentaux sont disponibles dans [Parodi, 2004] et [Pshenichnov et al., 2006]. Ils ont été obtenus par ajustement des courbes d'activation d'une cible de PMMA de 200 mm \times 90 mm \times 90 mm pour différentes énergies : 212,12 MeV.u⁻¹, 259,5 MeV.u⁻¹ et 343,46 MeV.u⁻¹. Les espèces prédominantes identifiées sont le ¹⁰C, ¹¹C et ¹⁵O.

TABLE 4.6 – Taux de production d'émetteurs β^+ . Comparaison entre taux expérimentaux (\mathcal{Y}_{exp} [Parodi, 2004] et [Pshenichnov et al., 2006]) et simulés avec GEANT4 utilisant QMD comme modèle de voie d'entrée (\mathcal{Y}_{sim}). $\varepsilon_{\mathcal{Y}_{sim}^{exp}}$ représente l'écart relatif systématique.

Energie (MeV.u ⁻¹)	radio- isotope	\mathcal{Y}_{exp}	\mathcal{Y}_{sim}	$\varepsilon_{\mathcal{Y}_{sim}^{exp}}$
212,12	¹⁰ C	$(8 \pm 3) \times 10^{-3}$	$9,4 \times 10^{-3}$	17%
	¹¹ C	$(10,5 \pm 1,3) \times 10^{-2}$	$8,0 \times 10^{-2}$	24%
	¹⁵ O	$(2,1 \pm 0,3) \times 10^{-2}$	$1,8 \times 10^{-2}$	9%
259,5	¹⁰ C	$(1,2 \pm 0,3) \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^{-2}$	8%
	¹¹ C	$(14,7 \pm 1,6) \times 10^{-2}$	$11,0 \times 10^{-2}$	25%
	¹⁵ O	$(3,1 \pm 0,4) \times 10^{-2}$	$2,7 \times 10^{-2}$	13%
343,46	¹⁰ C	$(1,5 \pm 0,3) \times 10^{-2}$	$1,7 \times 10^{-2}$	13%
	¹¹ C	$(19,9 \pm 2,4) \times 10^{-2}$	$15,0 \times 10^{-2}$	24%
	¹⁵ O	$(5 \pm 0,4) \times 10^{-2}$	$3,9 \times 10^{-2}$	22%

Le tableau 4.6 synthétise les taux de production des espèces dominantes, émettrices de positon, simulés avec GEANT4 et QMD comme modèle de voie d'entrée pour les collisions ion-ion, en comparaison avec des taux expérimentaux. A en juger par ces résultats, la simulation permet de reproduire à une précision relative maximale de 25 % les taux de production du ¹⁰C, ¹¹C et ¹⁵O induits dans une cible de PMMA. Ces résultats sont à considérer avec prudence. En effet, comme nous le verrons dans la section suivante, ils ne permettent pas de trancher de manière définitive sur le degré de précision atteint par les modèles hadroniques, concernant la production d'émetteurs de positon.

4.3.2.2 Taux de production des émetteurs β^+ en fonction de la profondeur

Nous avons pu obtenir, dans le cadre du projet European NoVel Imaging Systems for ION therapy (ENVISION), des courbes expérimentales de taux de pro-

duction de radionucléides émetteurs de positon en fonction de la profondeur.

Bien que la totalité de ces données n'aient pas été publiées pour le moment, on peut trouver des articles décrivant les modes opératoires suivis pour obtenir ces données [Sommerer, 2007], [Priegnitz et al., 2008a], [Priegnitz et al., 2008b], [Priegnitz et al., 2012]. Nous avons pu ainsi récupérer des profils expérimentaux pour différentes cibles (graphite, eau, PMMA et polyéthylène) et différentes énergies (163 MeV.u^{-1} , 260 MeV.u^{-1} et 337 MeV.u^{-1}).

Les données ont été acquises avec le TEP BASTEI [Parodi, 2004, Crespo, 2005], corrigées des coïncidences fortuites et de l'efficacité du tomographe puis reconstruites à l'aide d'un algorithme analytique de rétroprojection filtrée. Le résultat est une image convoluée par une fonction d'étalement ponctuel de 7 mm de largeur totale à mi-hauteur, due à la résolution spatiale intrinsèque du bloc détecteur.

Nous avons extrait, dans un premier temps, les taux de production intégrés sur la cible. Le tableau 4.7, synthétise ces taux de production pour les différents radionucléides émetteurs de positon rencontrés, (^{10}C , ^{11}C et ^{15}O). Les différentes cibles utilisées sont des corps simples comme le graphite, l'eau ou le polyéthylène, ou complexes comme le PMMA.

GRAPHITE			
	163 MeV.u^{-1}	260 MeV.u^{-1}	337 MeV.u^{-1}
^{10}C	$(6,8 \pm 1).10^{-3}$	$(2,4 \pm 0,2).10^{-2}$	$(3,2 \pm 0,3).10^{-2}$
^{11}C	$(8,8 \pm 0,3).10^{-2}$	$(37,7 \pm 0,2).10^{-2}$	$(44,8 \pm 0,2).10^{-2}$
POLYETHYLENE			
	163 MeV.u^{-1}	260 MeV.u^{-1}	337 MeV.u^{-1}
^{10}C	$(6,4 \pm 1).10^{-3}$	$(1,6 \pm 0,1).10^{-2}$	$(2,1 \pm 0,1).10^{-2}$
^{11}C	$(7,9 \pm 0,5).10^{-2}$	$(19 \pm 0,1).10^{-2}$	$(26,3 \pm 0,2).10^{-2}$
PMMA			
	163 MeV.u^{-1}	260 MeV.u^{-1}	337 MeV.u^{-1}
^{10}C	$(6,6 \pm 0,1).10^{-3}$	$(1,5 \pm 0,1).10^{-2}$	$(1,7 \pm 0,1).10^{-2}$
^{11}C	$(7,9 \pm 0,1).10^{-2}$	$(18,6 \pm 0,1).10^{-2}$	$(19,5 \pm 0,1).10^{-2}$
^{15}O	$(1,3 \pm 0,1).10^{-2}$	$(3,9 \pm 0,1).10^{-2}$	$(4,5 \pm 0,2).10^{-2}$
EAU			
	163 MeV.u^{-1}	260 MeV.u^{-1}	337 MeV.u^{-1}
^{10}C	$(4,7 \pm 0,7).10^{-3}$	$(1,2 \pm 0,1).10^{-2}$	$(8,8 \pm 0,5).10^{-3}$
^{11}C	$(6 \pm 0,3).10^{-2}$	$(13,2 \pm 0,1).10^{-2}$	$(12,6 \pm 0,1).10^{-2}$
^{15}O	$(2,7 \pm 0,2).10^{-2}$	$(12,5 \pm 0,2).10^{-2}$	$(13,7 \pm 0,3).10^{-2}$

TABLE 4.7 – Taux de production des différents radionucléides émetteurs de positons, calculés à partir des profils expérimentaux à disposition.

Reprenons la colonne qui présente les taux de production à $259,5 \text{ MeV.u}^{-1}$ (\mathcal{T}_1) du tableau 4.6 et comparons la à la ligne faisant référence aux taux de production à 260 MeV.u^{-1} (\mathcal{T}_2) dans du PMMA du tableau 4.7. Pour plus de clarté, considérons le tableau 4.8, qui présente une synthèse des deux expériences.

Espèce β^+	\mathcal{T}_1	\mathcal{T}_2	$\mathcal{T}_1/\mathcal{T}_2$
^{10}C	$1,2 \cdot 10^{-2}$	$1,5 \cdot 10^{-2}$	0,8
^{11}C	$14,7 \cdot 10^{-2}$	$18,6 \cdot 10^{-2}$	0,79
^{15}O	$3,1 \cdot 10^{-2}$	$3,9 \cdot 10^{-2}$	0,79

TABLE 4.8 – Taux de production \mathcal{T}_1 et \mathcal{T}_2 relatives aux expériences à 259,5 MeV.u⁻¹ et 260 MeV.u⁻¹ respectivement. On peut constater un écart systématique entre les deux séries de données.

Les résultats de ces deux expériences diffèrent d'un facteur systématique égale à 0,8. Les descriptions des données expérimentales ne donnent pas de piste permettant d'expliquer cet écart systématique. Dans ce contexte, des simulations de taux de production intégrées ont été réalisées pour les différents matériaux dont les caractéristiques sont données dans le tableau 4.9.

TABLE 4.9 – Description des matériaux utilisés prédéfinis par la base de données des matériaux de GEANT4

Nom	Composition massique	Potentiel d'ionisation	densité
G4_PLEXIGLASS	Z=1 : 0,080538 Z=6 : 0,599848 Z=8 : 0,319614	74 eV	1,19 g.cm ⁻³
G4_WATER	Z=1 : 0,111894 Z=8 : 0,888106	78 eV	1,00 g.cm ⁻³
G4_POLYETHYLENE	Z=1 : 0,143711 Z=6 : 0,856289	57,4 eV	0,94 g.cm ⁻³

Deux *physics list* différentes furent utilisées selon le modèle de voie d'entrée, utilisé pour les collisions noyau-noyau. Une première qui utilise QMD(=*G4QMDReaction*), et une seconde qui utilise *G4BinaryLightIonReaction*(=BiC).

Dans le souci de dégager un critère commun d'étude, nous avons étudié le comportement du rapport des taux de production expérimentaux, issus de l'intégration des profils mesurés avec ceux issus de la simulation.

Les figures 4.4 et 4.5 présentent ces différents rapports pour chaque radionucléide considéré (^{10}C , ^{11}C et ^{15}O), en fonction de l'énergie et du matériau cible. Dans chaque cas, on calcule le rapport r_{exp}/r_{QMD} (QMD=*G4QMDReaction*) et r_{exp}/r_{BiC} (BiC=*G4BinaryLightIon Reaction*).

Il existe une tendance bien reproductible concernant l'évolution des taux de production des différentes espèces en fonction du type de modèle de voie d'entrée utilisée.

En effet, le modèle QMD donne des taux de production systématiquement inférieurs au modèle de la cascade binaire. Cette tendance se confirme quelque soit l'énergie et l'espèce de radionucléide considérée.

Les deux éléments principaux des modèles hadroniques sont les sections effi-

caces de réaction totale, et le calcul de la collision, selon une approche de cascade intranucléaire ou une approche de dynamique moléculaire. Les sections efficaces de réaction déterminent la fraction des ions primaires qui vont subir une collision nucléaire alors que la manière dont la collision est calculée détermine les résidus de la fragmentation.

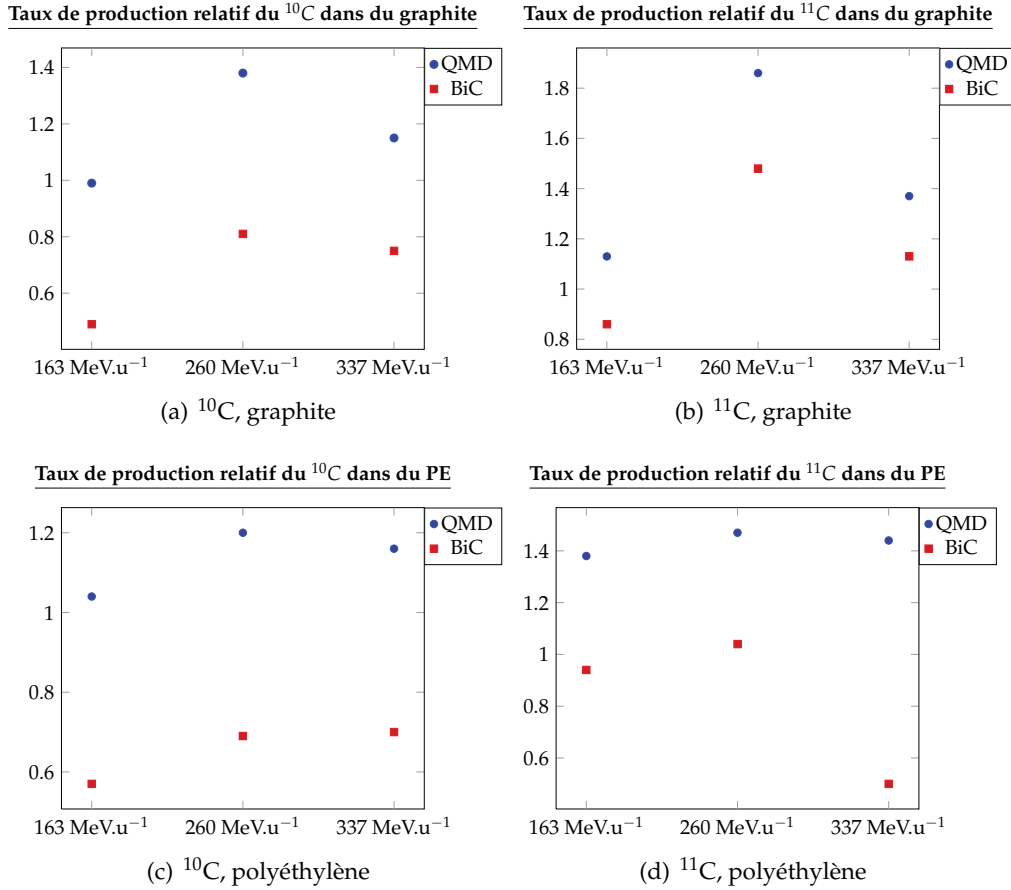


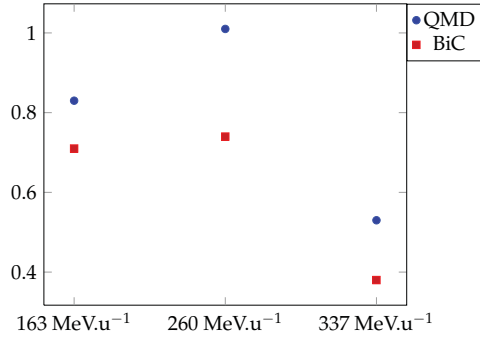
FIGURE 4.4 – Taux de production relatif, i.e. $r_{\text{exp}}/r_{\text{simu}}$, dans du graphite et du polyéthylène, pour toutes les énergies considérées et pour différents modèles de voie d'entrée (QMD, BiC).

La *physics list* implémentée appelle les sections efficaces de Shen, quel que soit le modèle de voie d'entrée des collisions noyau-noyau.

Donc, la première des études réalisées concerne l'évaluation des différentes sections efficaces de réaction totale sur la production des différentes espèces émettrices de positon.

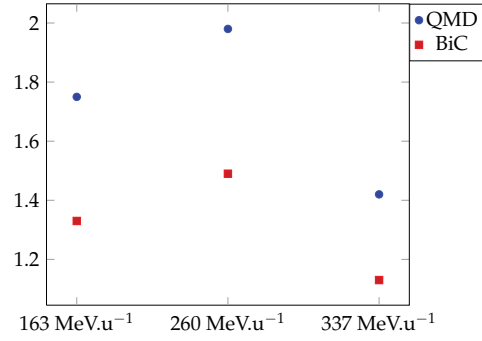
Pour un même modèle hadronique (QMD), les sections efficaces de Shen [Shen et al., 1986], Kox [Kox et al., 1987] et Tripathi [Tripathi et al., 1997] ont été utilisées. Les résultats sont visibles sur la figure 4.6 et le tableau 4.10.

Taux de production relatif du ^{10}C dans de l'eau



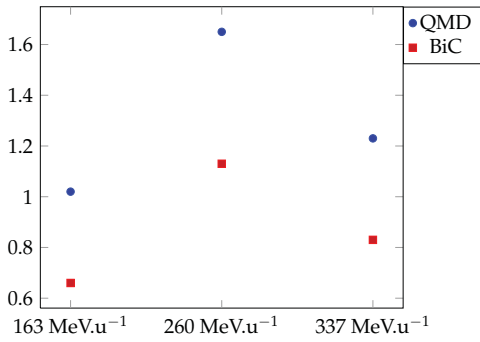
(a) ^{10}C , eau

Taux de production relatif du ^{11}C dans de l'eau



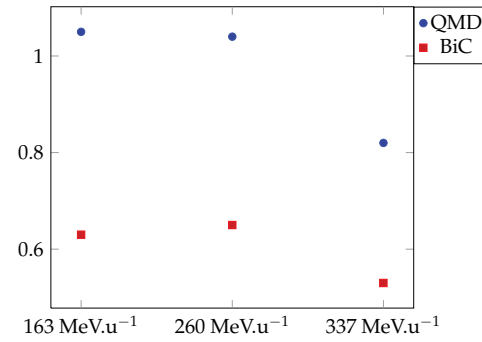
(b) ^{11}C , eau

Taux de production relatif du ^{15}O dans de l'eau



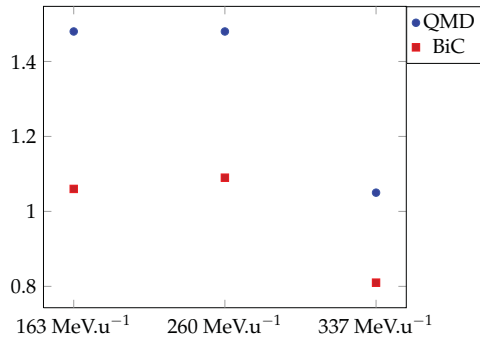
(c) ^{15}O , eau

Taux de production relatif du ^{10}C dans du pmma



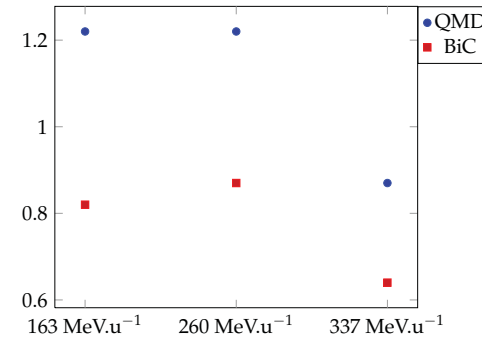
(d) ^{10}C , pmma

Taux de production relatif du ^{11}C dans du pmma



(e) ^{11}C , pmma

Taux de production relatif du ^{15}O dans du pmma



(f) ^{15}O , pmma

FIGURE 4.5 – Taux de production relatif, i.e. r_{exp}/r_{simu} , dans de l'eau et du PMMA, pour toutes les énergies considérées et pour différents modèles de voie d'entrée (QMD, BiC).

A en juger par la figure 4.6 et le tableau 4.10, l'effet des sections efficaces est négligeable. En effet, les petites différences constatées sont liées à des fluctuations

statistiques.

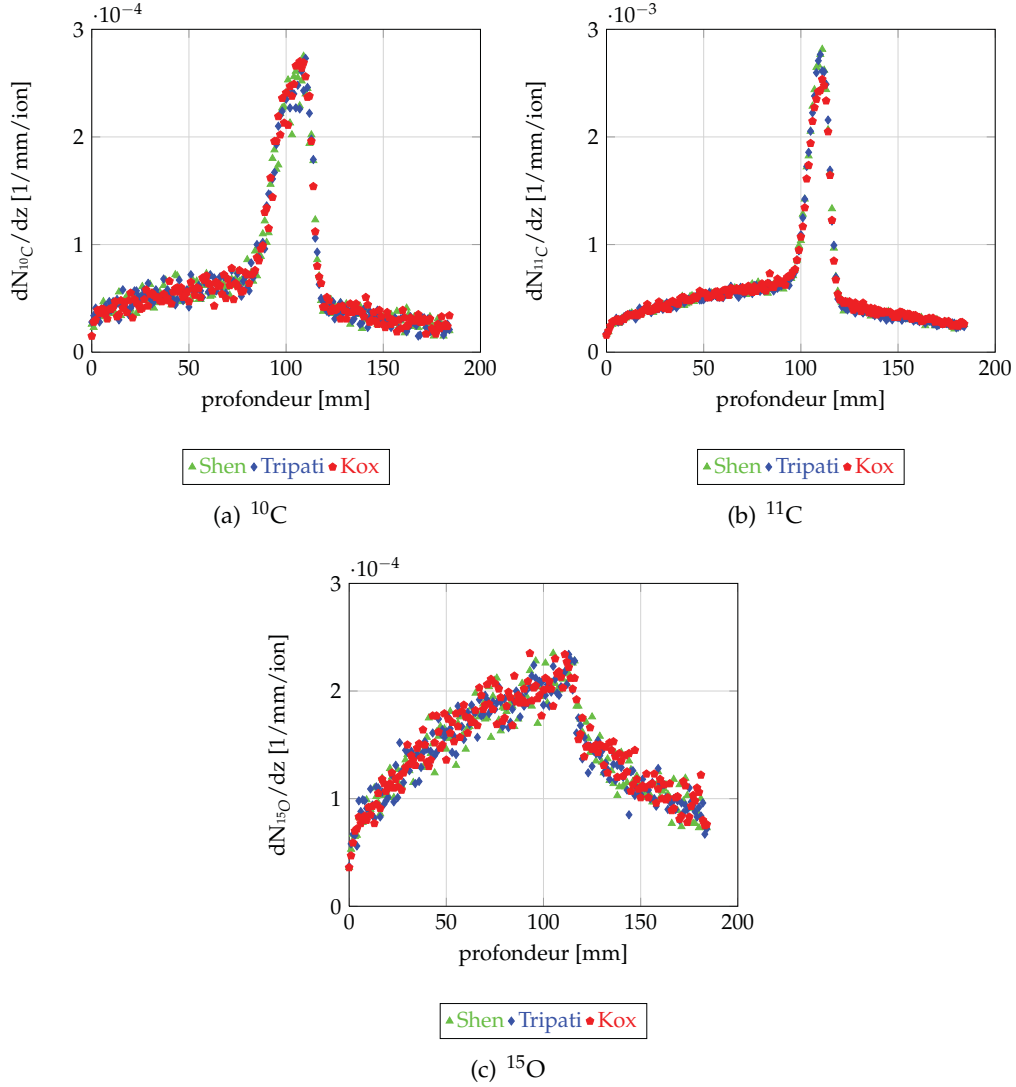


FIGURE 4.6 – Taux de production en fonction de la profondeur du ^{10}C , ^{11}C et ^{15}O , simulés avec GEANT4 et QMD comme modèle de voie d'entrée pour un faisceau d'ions carbone de 260 MeV.u^{-1} dans une cible de PMMA pour différentes sections efficaces (Kox, Tripati, Shen).

Donc, les écarts systématiques observés d'après les figures 4.4 et 4.5 ne peuvent pas être dus aux sections efficaces. Par conséquent, ce sont les modèles hadroniques et leurs différences relatives qui sont à l'origine de ces écarts systématiques.

Les modèles de la cascade binaire ou de dynamique moléculaire quantique reposent entre autre, sur un choix de paramétrisation de certaines grandeurs physiques. Par exemple, le terme potentiel est paramétré et ajusté sur des données expérimentales traduisant le comportement de la matière nucléaire au repos, ou sur des

potentiels phénoménologiques comme celui qui décrit l'interaction des nucléons à deux et à trois corps.

Shen		
^{10}C	^{11}C	^{15}O
$1.27.10^{-2}$	$10.87.10^{-2}$	$2.64.10^{-2}$
Tripathi		
^{10}C	^{11}C	^{15}O
$1.27.10^{-2}$	$10.73.10^{-2}$	$2.63.10^{-2}$
Kox		
^{10}C	^{11}C	^{15}O
$1.28.10^{-2}$	$10.81.10^{-2}$	$2.69.10^{-2}$

TABLE 4.10 – Taux de production intégrés du ^{10}C , ^{11}C et ^{15}O , simulés avec GEANT4 et QMD comme modèle de voie d'entrée des collision noyau-noyau pour un faisceau d'ions carbone de 260 MeV.u $^{-1}$ dans une cible de PMMA pour différentes sections efficaces (Kox, Tripathi, Shen).

Trois paramètres de QMD ont été évalués. Il ne s'agit pas de paramètres libres dans le modèle physique, mais ceux dont on peut facilement apprécier les conséquences par simulations.

- Le premier paramètre considéré est l'étalement de la fonction d'onde qui décrit chaque nucléon. Par défaut cette valeur, notée L , vaut $L=2$ fm.
- Le second paramètre étudié est le temps du gel de la collision. Par défaut, ce paramètre vaut 100 fm.c $^{-1}$.
- Enfin, le dernier paramètre est le rayon de coalescence, R_{coal} . Par défaut ce rayon vaut 4 fm.

Le tableau 4.11 résume les différentes valeurs utilisées pour chacun de ces différents paramètres.

L (fm)	1,5	2	2,5
t (fm.c $^{-1}$)	80	100	200
R_{coal} (fm)	2	3	4

TABLE 4.11 – Modulation des paramètres L , t et R_{coal} de QMD, utilisés pour les simulations.

Le choix des différents paramètres n'a pas été motivé par des considérations physiques mais pragmatiques. Il ne s'agit pas de tendre vers la meilleure combinaison possible, mais de démontrer qu'à sections efficaces identiques, le résultat de la collision peut être notablement différent en fonction des valeurs de ces paramètres. Il existe d'autres paramètres, notamment la paramétrisation choisie du potentiel d'interaction.

Cette analyse a été réalisée en considérant des collisions de corps simples, c'est à dire, un faisceau d'ions carbone de 200 MeV.u $^{-1}$ sur une cible de graphite.

Pour chacun des paramètres, on étudie la quantité r_{default}/r , où r_{default} correspond au taux de production pour les paramètres par défaut ($L=2$ fm, $R_{\text{coal}}=4$ fm et $t=100$ fm.c⁻¹). r détermine le taux de production obtenu pour chacune des combinaisons testées.

La figure 4.7 montre comment varient les différents taux de production en fonction de la valeur des différents paramètres. Globalement, on observe un effet systématique de ces paramètres sur les différents taux de production du ¹⁰C et du ¹¹C. Alors que ces différents paramètres agissent de manière prononcée sur la production du ¹⁰C, leurs effets sont nettement moins marqués sur la production du ¹¹C.

Cependant, quelle que soit la combinaison choisie, les taux de ¹⁰C sont toujours supérieurs à ceux obtenus pour la combinaison par défaut, alors cette tendance s'inverse dans le cas du ¹¹C.

Aussi, l'optimisation de ces paramètres n'est pas une étape triviale et nécessite d'étudier avec grand soin les conséquences physiques. Néanmoins, leurs conséquences sur les taux de production sont plus marquées que celles des sections efficaces. En définitive, les écarts systématiques observés entre les résultats de la cascade binaire et ceux de QMD seraient davantage expliqués par le modèle physique plus que par le choix des sections efficaces de réaction totale.

Cependant, étant donnés les écarts systématiques observés au niveau des données expérimentales et ceux observés au niveau des données de simulation, il est difficile de conclure de manière tranchée sur la précision de chacun de ces modèles sur les taux de production des émetteurs de positon.

Toutefois, il existe une alternative qui permettrait d'apporter des éléments tangibles sur la précision des modèles nucléaires : l'analyse en forme des profils expérimentaux. Il s'agit de comparer la forme des profils expérimentaux avec ceux simulés.

Dans chaque cas, on normalisera les profils expérimentaux et simulés par rapport à leur aire. La forme d'un profil est intrinsèque aux processus de production des émetteurs de positon. Aussi, d'un point de vue de la simulation, si les formes simulées sont en adéquation avec celles mesurées, il suffit en principe d'utiliser un facteur d'échelle pour avoir le bon ordre de grandeur. Le résultat de cette analyse en forme est présenté sur les figures 4.8, 4.9, 4.10 et 4.11.

D'une manière générale les formes des profils simulés sont en adéquation à celles des profils expérimentaux. On remarque quelques différences de parcours qui s'expliquent essentiellement par la valeur par défaut du potentiel d'ionisation. Il s'agit du terme I de la relation de Bethe et Block introduite au cours du chapitre 2. Ce paramètre permet d'ajuster le parcours des ions étant donné le matériau d'interaction considéré.

Les distributions de radionucléides simulées semblent donc compatibles avec les données expérimentales.

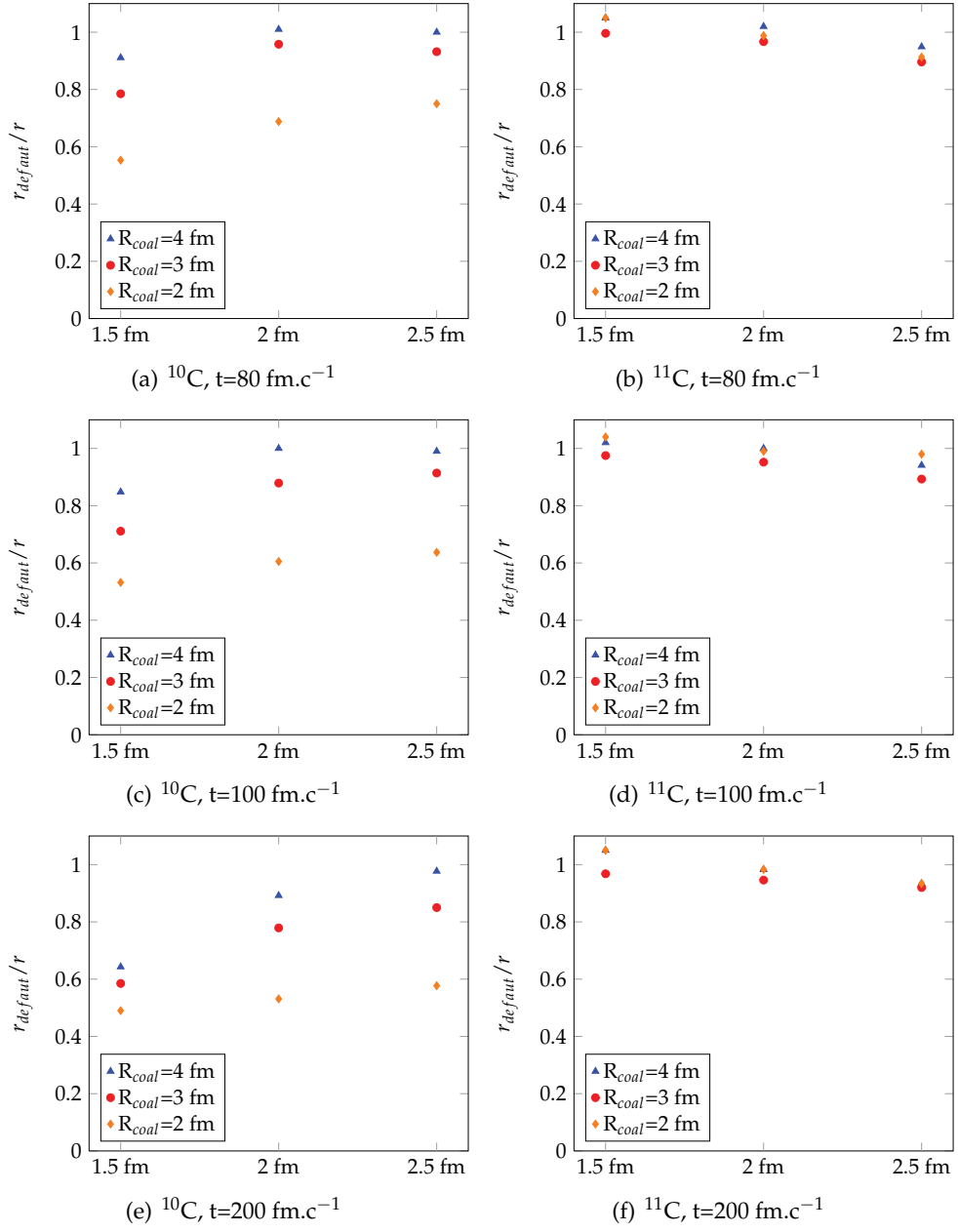


FIGURE 4.7 – Taux de production du ^{10}C et du ^{11}C pour $t=80$ fm.c $^{-1}$ (a,b), $t=100$ fm.c $^{-1}$ (c,d) et $t=200$ fm.c $^{-1}$ (e,f).

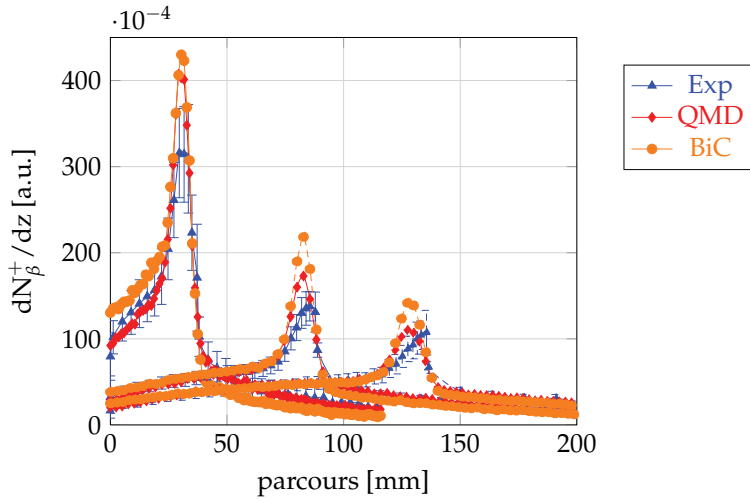


FIGURE 4.8 – Profils de production des radionucléides émetteurs de positon, toutes espèces confondues, dans une cible de graphite pour des faisceaux d’ions de 163 MeV.u^{-1} , 260 MeV.u^{-1} et 337 MeV.u^{-1} . Les profils sont normalisés par rapport à leur surface. Pour chaque énergie, on compare les profils expérimentaux à ceux simulés avec GEANT4 et les modèles QMD et de la cascade binaire.

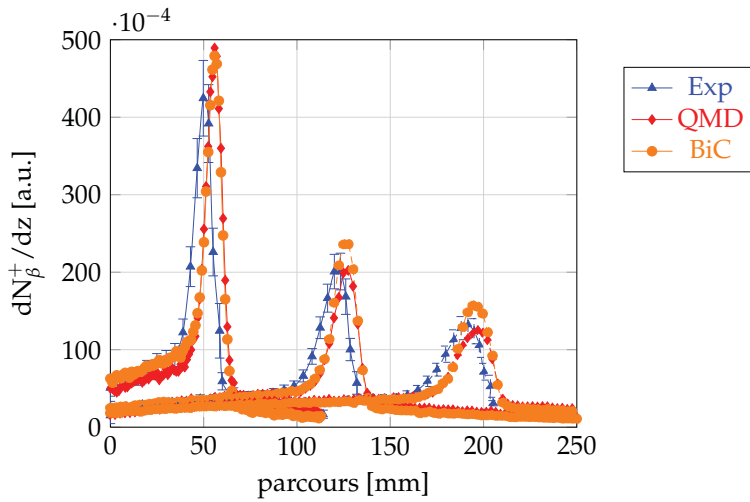


FIGURE 4.9 – Profils de production des radionucléides émetteurs de positon, toutes espèces confondues, dans une cible de polyéthylène pour des faisceaux d’ions de 163 MeV.u^{-1} , 260 MeV.u^{-1} et 337 MeV.u^{-1} . Les profils sont normalisés par rapport à leur surface. Pour chaque énergie, on compare les profils expérimentaux à ceux simulés avec GEANT4 et les modèles QMD et de la cascade binaire.

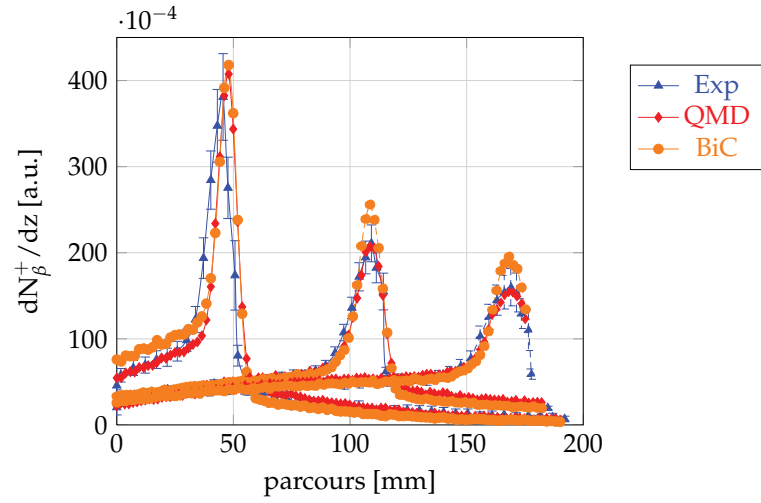


FIGURE 4.10 – Profils de production des radionucléides émetteurs de positon, toutes espèces confondues, dans une cible de PMMA pour des faisceaux d’ions de 163 MeV.u^{-1} , 260 MeV.u^{-1} et 337 MeV.u^{-1} . Les profils sont normalisés par rapport à leur surface. Pour chaque énergie, on compare les profils expérimentaux à ceux simulés avec GEANT4 et les modèles QMD et de la cascade binaire.

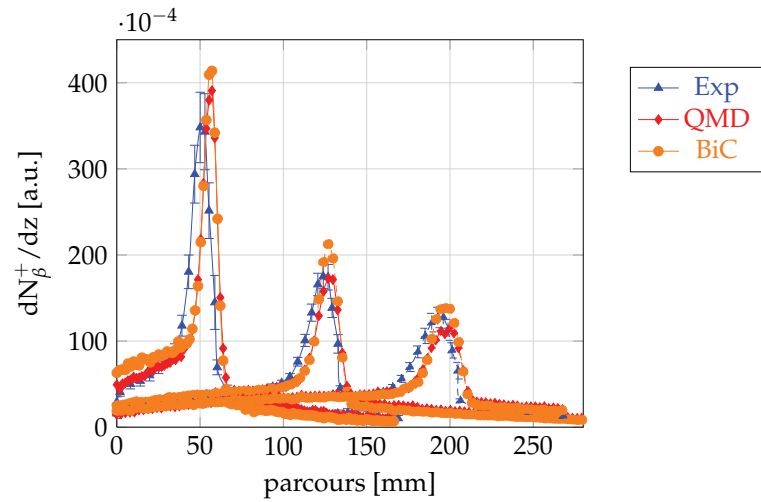


FIGURE 4.11 – Profils de production des radionucléides émetteurs de positon, toutes espèces confondues, dans une cible d’eau pour des faisceaux d’ions de 163 MeV.u^{-1} , 260 MeV.u^{-1} et 337 MeV.u^{-1} . Les profils sont normalisés par rapport à leur surface. Pour chaque énergie, on compare les profils expérimentaux à ceux simulés avec GEANT4 et les modèles QMD et de la cascade binaire.

Pour des applications visant à estimer des taux de comptage et à étudier l'effet de la statistique sur des profils reconstruits, le degré de précision atteint est largement suffisant.

Cependant, nous pouvons conclure que :

- étant donné le manque d'information sur les données expérimentales disponibles, seule une vaste campagne de mesures permettra de statuer sur la précision des modèles hadroniques utilisables dans un contexte d'hadronthérapie.
- concernant la production des émetteurs de positon, le choix des sections efficaces ne modifie pas les taux. Ce sont les modèles eux mêmes, et donc la philosophie de propagation de la collision dans l'espace des phases qui joue un rôle central.

Nous allons étudier dans la suite un autre type de particules secondaires émises lors des réactions nucléaires : les γ prompts.

4.3.2.3 Taux de comptage en γ prompts

Concernant l'acquisition en ligne des γ d'annihilation, les γ prompts constituent une source de bruit non négligeable. Il convient alors d'estimer correctement leur contribution afin de fournir d'une part, les taux de comptage contraignant l'instrumentation et notamment l'électronique, et d'autre part de pouvoir quantifier leur impact en termes de bruit sur une image. Ce sont uniquement les γ prompts qui peuvent être détectés de manière fortuite dans une gamme d'énergie autour de 511 keV.

En effet, les protons, ont l'avantage de céder beaucoup d'énergie d'un coup. Aussi, il est facile de les éliminer. Les neutrons produisent soit des protons de recul, soit des γ suite à une capture par exemple. Bien sûr, on compte d'autres espèces comme des particules chargées de numéro atomique supérieur à 1, des électrons, des photons de bremsstrahlung ou émis consécutivement à une réaction nucléaire. Cependant, leur contribution est plus faible.

L'estimation des γ prompts est un problème délicat, mais s'inscrit naturellement dans l'étude de la mesure en ligne de la distribution des émetteurs de positon.

Plusieurs références font état de mesures de taux de comptage en γ prompts en fonction de la profondeur [Testa et al., 2008], [Testa et al., 2009], [Testa, 2010] et [Foulher et al., 2010]. Deux jeux de données ont déjà fait l'objet de simulations avec GEANT4 : une mesure à 95 MeV.u⁻¹ dans du PMMA et une autre à 310 MeV.u⁻¹ dans de l'eau. Le principe de la mesure consiste à compter les γ émis à 90° par rapport à la direction d'incidence et qui déposent au moins 1 MeV dans le détecteur. Une sélection en temps est opérée afin de trier les γ prompts du bruit de fond de salle.

Les simulations reportées dans [Foulher et al., 2010] font état d'une surestimation par un facteur ~ 10 des taux de comptage simulés par rapport à la mesure. Etant données les incertitudes associées à ce facteur 10, nous dirons simplement

que la simulation surestime nettement les taux de comptage en γ prompts. Initialement, les premières simulations ont été réalisées avec la version 9.1 de GEANT4. Il y avait alors deux points essentiels qui permettaient d'expliquer, en partie, l'origine des différences entre la simulation et la mesure.

Le premier point concerne le modèle du Fermi BreakUp qui n'était pas activé. Les fragments étaient traités uniquement par le modèle d'évaporation. Or ce modèle ne convient pas aux systèmes légers, car la description des états d'excitation n'est pas compatible avec une description en terme de densité d'états. D'ailleurs, bien souvent, de tels fragments légers étaient désexcités par évaporation de photons uniquement.

Le deuxième point concerne une émission forcée de photons en toute fin de la chaîne de désexcitation afin de dissiper l'énergie résiduelle des fragments.

Ces deux facteurs ont contribué à une surestimation des taux de comptage. Or malgré l'activation du Fermi BreakUp et la suppression de cette émission forcée, dans les versions suivantes de GEANT4, les taux de comptage simulés sont toujours surestimés d'un facteur 2.

A ce titre, la figure 4.12 montre une comparaison entre la mesure à 95 MeV.u^{-1} et la simulation réalisée avec la version 9.4 de GEANT4 et G4QMD comme modèle de voie d'entrée pour la description des collisions noyau-noyau. On peut constater que la simulation surestime d'un facteur deux la mesure.

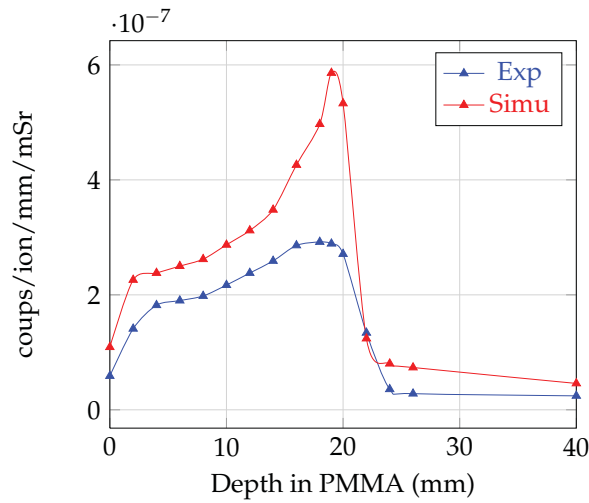


FIGURE 4.12 – Taux expérimental versus simulé (GEANT4 version 9.4). Expérience à 95 MeV/u^{-1} . Données partagées dans le cadre du groupe de travail WP6 d'ENVISION.

Au niveau de la simulation, de tels γ nucléaires sont produits au moment de la désexcitation, lors de l'évaporation ou en fin de désexcitation. Tâchons, alors de décrire ces différents mécanismes au niveau de leur implémentation dans GEANT4, afin de mettre en évidence ce qu'ils ont en commun. La figure 4.13 résume très suc-

cintement les différents appels aux méthodes de la classe générale *G4PhotonEvaporation* implémentée dans GEANT4.

Au niveau de l'évaporation, c'est la méthode *DoTransition()* qui est appelée et qui procède à l'émission d'un photon.

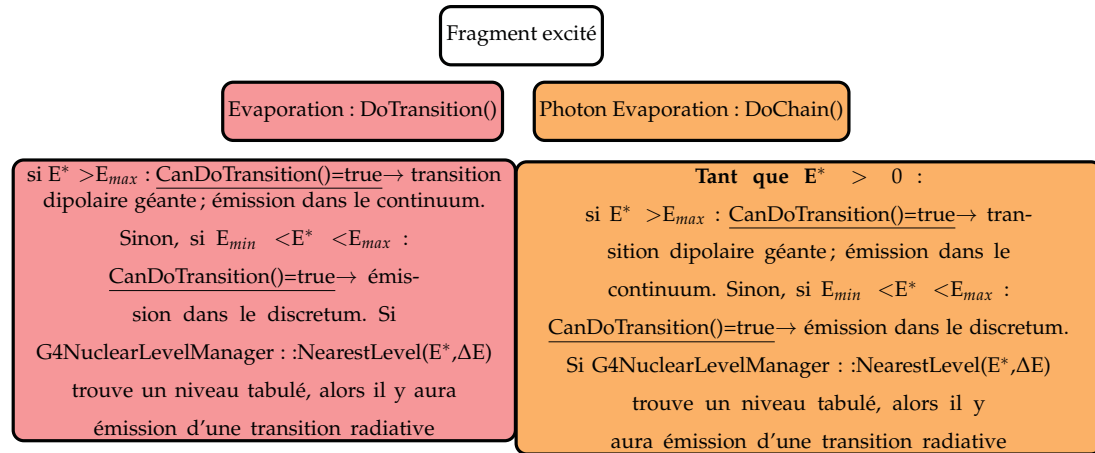
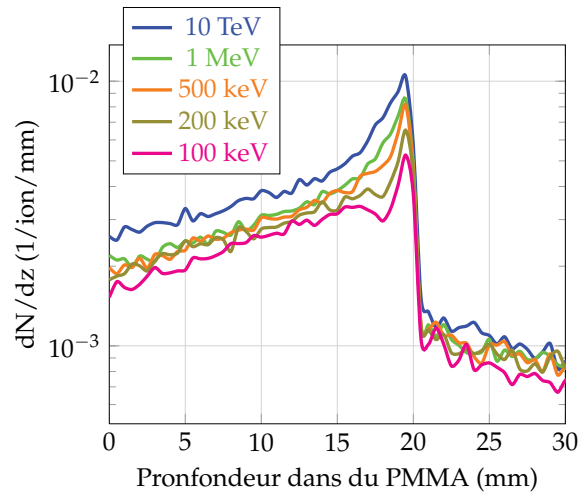


FIGURE 4.13 – Implémentation des méthodes utilisées pour gérer la production de photons durant la phase de désexcitation dans GEANT4.

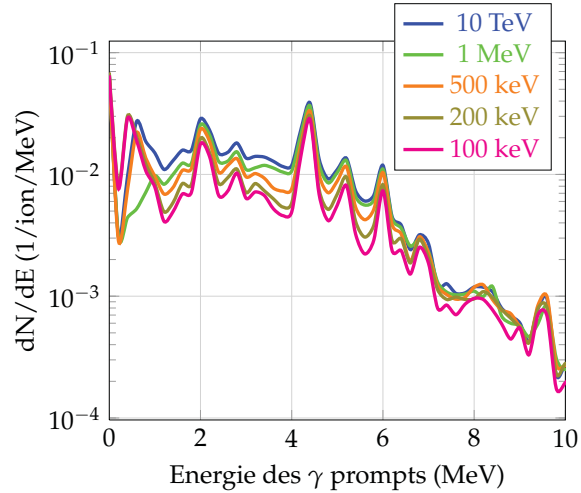
- Si l'énergie d'excitation E^* du fragment est supérieure à celui du dernier niveau discret avant le continuum, l'évaporation de photon est décrite en terme de résonance dipolaire géante et ce photon de résonance est émis suivant la loi de probabilité qui décrit ce phénomène physique.
- Si E^* est comprise entre le premier état excité et le dernier, dans la gamme discrète du spectre, on tente de procéder à une transition radiative. En effet, cette transition aura lieu si l'état d'excitation du fragment est compatible avec un état tabulé. C'est la méthode *G4NuclearLevelManager : :NearestLevel($E^*, \Delta E$)* qui gère cela. Le degré de compatibilité entre l'état du fragment et l'état associé dans la base de données est décrit par le paramètre ΔE . Si aucun niveau tabulé n'est trouvé, alors le fragment n'est pas désexcité.

En ce qui concerne l'évaporation de photons en fin de désexcitation, lorsque ni le Fermi BreakUp ni l'évaporation n'arrivent plus à désexciter les fragments, c'est alors la méthode *DoChain()* qui prend le relai. Cette méthode, à l'instar de *DoTransition()*, procède à l'émission de photons dans le continuum et la gamme discrète à ceci près qu'elle est appelée tant que le fragment possède une énergie d'excitation et que ces processus conduisent à l'émission de photons. Il s'agit là d'une méthode relativement rudimentaire. Entre les versions 9.2 et 9.4 de GEANT4, le paramètre ΔE n'est pas initialisé de la même manière. En effet, il est initialisé à 200 keV dans la version 9.2, 100 keV dans la version 9.3 et 10 TeV dans la version 9.4 ! Fort de ce constat et d'une telle gamme de variation de ce paramètre d'une version de GEANT4 à une autre, nous avons étudié son influence sur l'émission de photons.

La configuration choisie pour réaliser cette étude est très simple. On simule l'interaction d'un faisceau d'ions carbone de 95 MeV.u^{-1} dans une cible de PMMA. On choisit QMD comme modèle de voie d'entrée des collisions noyau-noyau. Pour cette configuration, on étudie la distribution longitudinale ainsi que le spectre en énergie de tous les photons émis consécutivement à une réaction nucléaire, en faisant varier ce facteur de compatibilité ΔE des transitions radiatives nucléaires. La figure 4.14 présente différentes distributions pour différentes initialisations du paramètre de compatibilité.



(a) Distribution longitudinale



(b) Spectre en énergie

FIGURE 4.14 – Influence du paramètre de compatibilité ΔE sur la production des γ prompts, simulée avec GEANT4 et QMD comme modèle de voie d'entrée des collisions noyau-noyau.

D'après cette figure, on constate que ce paramètre ΔE joue essentiellement sur le nombre de photons produits et peu sur la forme de la distribution spatiale ni sur les diverses composantes du spectre en énergie. On constate que ce paramètre ΔE a tendance à réduire le continuum du spectre. Les raies sont davantage marquées. Le tableau 4.12 synthétise de manière quantitative l'influence de ce paramètre sur le taux de production de γ .

ΔE	taux de γ prompts (1/ion)	taux relatif
10 TeV	$1,1 \cdot 10^{-1}$	1
1 MeV	$9,2 \cdot 10^{-2}$	0,83
500 keV	$8,7 \cdot 10^{-2}$	0,79
200 keV	$8,1 \cdot 10^{-2}$	0,73
100 keV	$7,3 \cdot 10^{-2}$	0,66

TABLE 4.12 – Taux de production de γ prompts en fonction du paramètre de compatibilité ΔE , simulés avec GEANT4 et QMD comme modèle de voie d'entrée des collisions noyau-noyau.

La suite logique de cette étude consiste à étudier l'influence de ce paramètre sur les taux de comptage. Pour ce faire, nous avons repris la configuration expérimentale décrite dans [Foulher et al., 2010], qui consiste principalement à détecter des γ prompts émis à 90° par rapport à la direction d'incidence et qui laissent au moins 2 MeV dans un cristal monolithique de fluorure de baryum (BaF_2). Le résultat est illustré en figure 4.15.

Le constat que l'on peut faire à partir de cette figure est qu'il existe une valeur telle qu'une bonne adéquation entre les données expérimentales et les données simulées peut être obtenue. Le meilleur résultat est obtenu pour un paramètre de compatibilité ΔE égale à 200 keV pour un faisceau d'ions carbone de 95 MeV.⁻¹.

Pour le moment, nous avons considéré que le problème peut être résolu en considérant les modèles des voies de sortie de la collision. Or, ces modèles ne sont pas remis en question et d'ailleurs le paramètre ΔE semble être un artifice logiciel plus qu'un paramètre ayant une justification physique.

Une approche différente consisterait à explorer la piste des modèles de voie d'entrée de la collision en partant du principe que, si les modèles de voies de sortie conduisent à la production de trop de γ prompts, c'est parce que l'état d'excitation des systèmes après collision est trop élevé. Nous en revenons, tout comme pour les isotopes émetteurs de positon à pointer une nouvelle fois les modèles des voies d'entrée.

Nous nous sommes donc intéressés à l'influence des paramètres t , L et R_{coal} de G4QMD sur les taux de protons, neutrons et de γ prompts.

On étudie toujours le rapport $r_{default}/r$, où $r_{default}$ est le taux de production pour les paramètres par défaut ($t=100 \text{ fm} \cdot \text{c}^{-1}$, $R_{coal}=4 \text{ fm}$ et $L=2 \text{ fm}$), et r le taux de production pour les autres combinaisons. La figure 4.16 montre l'évolution des $r_{default}/r$ pour les γ , protons et neutrons en fonction de L et R_{coal} pour un temps de

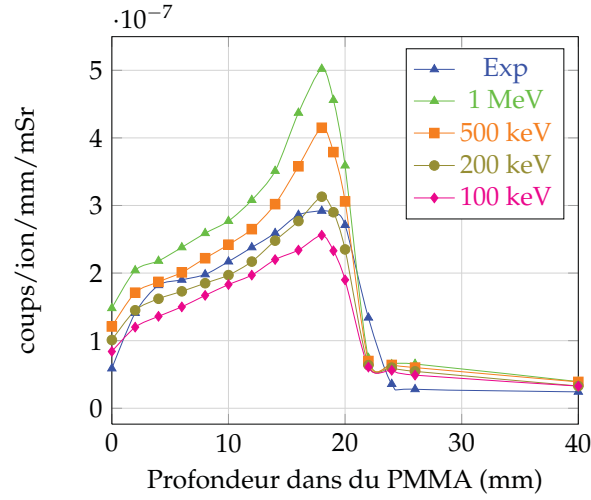


FIGURE 4.15 – Taux de comptage en γ prompts en fonction de la profondeur pour un faisceau d’ions carbone de 95 MeV.u^{-1} dans une cible de PMMA. Comparaison entre les données expérimentales (WP6 ENVISION) et des simulations réalisées avec GEANT4 et QMD pour décrire les collisions noyau-noyau, pour différentes valeurs de ΔE .

gel de la collision de 100 fm.c^{-1} .

Rappelons que le rayon de coalescence détermine la distance maximale séparant deux nucléons appartenant à un même fragment. Aussi, lorsque ce paramètre est « petit », la coalescence produit des fragments très légers peu excités et beaucoup de nucléons libres. En revanche, la tendance s’inverse lorsque ce paramètre augmente. C’est pourquoi d’après la figure 4.16, les taux de production de protons et neutrons augmentent lorsque $R_{coal}=2 \text{ fm}$ et pour les mêmes raisons, le taux de production de γ diminue.

Cette tendance est la même quelque soit le temps de gel de la collision choisi, seule la contribution relative change. De plus, les taux de production respectifs sont très sensibles aux variations de ces paramètres. Ainsi, on peut imaginer trouver la combinaison permettant de reproduire au mieux les taux de comptage en γ prompts.

Cette approche est contraignante car elle est multiparamétrique. Le choix de ces paramètres change non seulement les taux de γ prompts mais aussi les taux des autres particules secondaires, comme les radionucléides émetteurs de positon.

En effet, globalement le taux de production de ^{10}C augmente lorsque les paramètres t , L et R_{coal} diffèrent de ceux par défaut. Or, cette espèce en particulier joue un rôle fondamental lors de la mesure en ligne, car l’activité totale est dominée par le ^{10}C en raison de sa courte période. Il y a donc une évolution antagoniste entre le taux de γ prompts produits et ceux des isotopes émetteurs de positon.

Il existe un second écueil. A plus haute énergie, ce sont les réactions nucléaires

induites par les nucléons qui contribuent davantage à la production de γ prompts (cf. figure 4.17). Or, ces processus sont décrits par la cascade binaire et par des sections efficaces tabulées (modèles haute précision), dont l'implémentation est complètement différente de celle de QMD. Cette approche n'est donc pas indépendante de l'énergie.

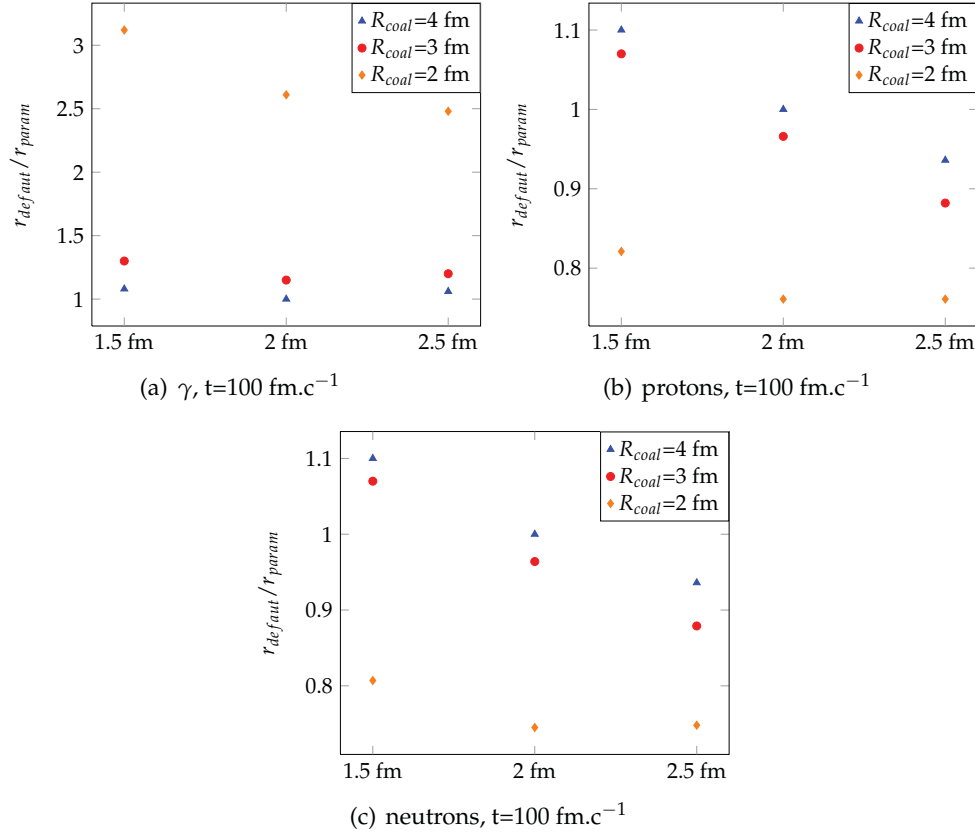


FIGURE 4.16 – Taux de production de γ , protons et neutrons, simulés avec GEANT4 en utilisant QMD comme modèle de voie d'entrée. Les figures montrent l'influence des paramètres R_{coal} et L pour un temps de gel de la collision $t=100 \text{ fm.c}^{-1}$.

En revanche, l'effet du paramètre ΔE est indépendant des modèles de voie d'entrée. Cette approche gagnerait en pertinence si le choix du « bon » paramètre était invariant avec l'énergie cinétique des ions primaires.

Le seul moyen de trancher est de réaliser la même étude à plus haute énergie. La figure 4.18 présente les résultats de cette étude pour un faisceau d'ions carbone de 310 MeV.u^{-1} sur une cible d'eau.

L'accord avec les données expérimentales est, somme toute, satisfaisant pour $\Delta E=100 \text{ keV}$ et $\Delta E=200 \text{ keV}$, sachant que pour cette seconde valeur, un très bon accord a été obtenu pour l'expérience à 95 MeV^{-1} .

Au cours de cette étude, nous nous sommes intéressés à l'implémentation générale des modèles de voie d'entrée et de voie de sortie ainsi qu'à quelques paramètres influençant les taux de production des différentes particules secondaires produites par collisions nucléaires. Nous avons pu constater qu'il existe un certain nombre de paramètres qui influent sur la production du γ prompt.

Cependant, cette étude est loin d'être exhaustive. Elle a le mérite de défricher le terrain. On connaît un peu mieux ce que donnent les modèles hadroniques et surtout ce que l'on peut en attendre. Pour la suite nous fixerons la valeur ΔE à 200 keV et utiliserons les paramètres par défaut de *G4QMD*.

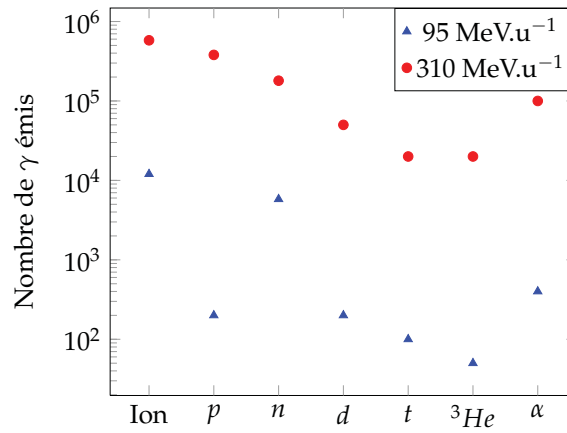


FIGURE 4.17 – Nature des ions impliqués dans la production de γ prompts pour des ions ^{12}C de 95 MeV.u^{-1} et 310 MeV.u^{-1} sur une cible PMMA (simulation GEANT4 avec QMD comme modèle de voie d'entrée des collisions noyau-noyau).

4.3.3 Etude des collisions induites par protons

Concernant les protons, une revue de la littérature a permis d'identifier quelques articles de références : [Parodi et al., 2002], [Parodi, 2004] et [a et al., 2011]. Ces références font état de mesures de taux de production d'émetteurs de positon induits par des faisceaux de protons. De plus, elles font référence à des sections efficaces de réactions nucléaires à l'origine des différentes espèces dominantes dans des tissus biologiques à savoir le ^{11}C et ^{15}O . Parodi *et al* présentent des taux intégrés de ^{10}C , ^{11}C et d' ^{15}O dans du PMMA pour trois énergies : 70 MeV, 140 MeV et 200 MeV [Parodi, 2004], ainsi que des profils de production à 110 MeV, 140 MeV et 175 MeV toujours dans du PMMA [Parodi et al., 2002]. España *et al* présentent une sélection de différentes bases de données de sections efficaces de production de radionucléides émetteurs de positon avec validation sur des données expérimentales.

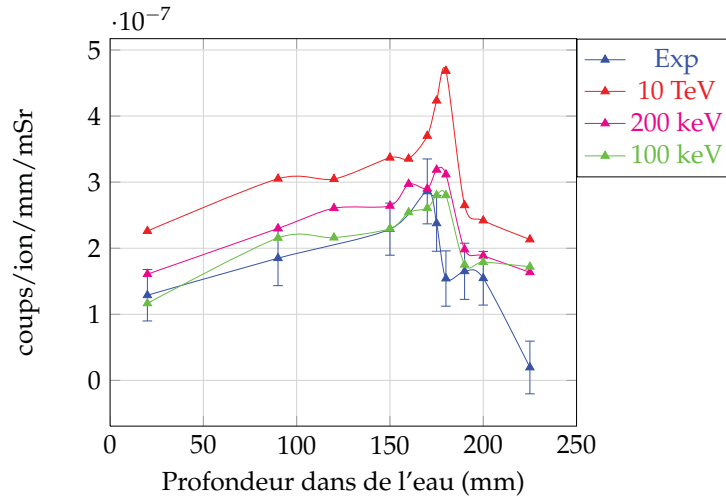


FIGURE 4.18 – Taux de comptage en γ prompts en fonction de la profondeur pour un faisceau d’ions carbone de 310 MeV.u^{-1} dans une cible d’eau, pour différentes valeurs de ΔE .

4.3.3.1 Taux de production intégrés

Selon la même logique que précédemment, on commence par s’intéresser aux taux de production intégrés. Le tableau 4.13 résume les taux de production expérimentaux et simulés pour trois énergies : 70 MeV, 140 MeV et 200 MeV dans une cible de PMMA. Cette fois-ci on utilise uniquement la cascade binaire comme modèle de voie d’entrée des collisions proton-noyau, car le modèle QMD n’est pas implémenté pour gérer les collisions nucléon-noyau.

TABLE 4.13 – Taux de production de radionucléides émetteurs de positons induits par faisceaux de protons. Comparaison des taux expérimentaux (\mathcal{Y}_{exp}) et simulés avec GEANT4 et la cascade binaire comme modèle de voie d’entrée des collisions proton-noyau (\mathcal{Y}_{sim}). $\varepsilon_{\mathcal{Y}_{sim}^{exp}}$ désigne l’écart relatif entre simulation et expérience.

Energie (MeV)	radio-isotope	\mathcal{Y}_{exp}	\mathcal{Y}_{sim}	$\varepsilon_{\mathcal{Y}_{sim}^{exp}}$
70	^{10}C	7×10^{-5}	$6,5 \times 10^{-4}$	830%
	^{11}C	$7,6 \times 10^{-3}$	$1,1 \times 10^{-2}$	45%
	^{15}O	$4,0 \times 10^{-3}$	$4,0 \times 10^{-3}$	0%
140	^{10}C	$9,5 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-3}$	184%
	^{11}C	$2,6 \times 10^{-2}$	$2,9 \times 10^{-2}$	11%
	^{15}O	$1,3 \times 10^{-2}$	$1,1 \times 10^{-2}$	9%
200	^{10}C	$2,2 \times 10^{-3}$	$4,7 \times 10^{-3}$	113%
	^{11}C	$4,6 \times 10^{-2}$	$4,7 \times 10^{-2}$	2%
	^{15}O	$2,1 \times 10^{-2}$	$1,8 \times 10^{-2}$	14%

Les résultats obtenus par simulation sont dans l'ensemble satisfaisants en ce qui concerne le ^{11}C et l' ^{15}O , même si des écarts relatifs de 45% sont observés. Pour ce qui est du ^{10}C , les simulations donnent de très mauvais résultats, mais cela n'est gênant. En effet, expérimentalement on sait que le ^{10}C est minoritaire. Aussi, sa contribution reste négligeable.

4.3.3.2 Taux de production en fonction de la profondeur

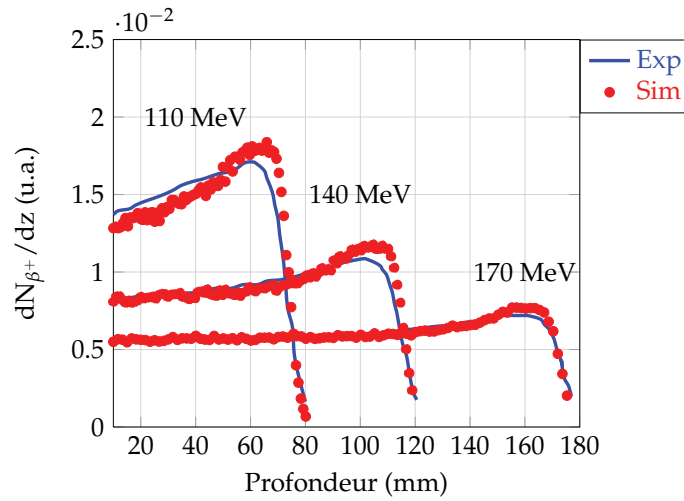


FIGURE 4.19 – Taux de production dans du PMMA : pour des protons de 110 MeV, de 140 MeV et de 175 MeV. Profils expérimentaux issus de [Parodi et al., 2002]. Les simulations ont été réalisées avec GEANT4 et la cascade binaire comme modèle de voie d'entrée des collisions proton-noyau.

La figure 4.19 présente une comparaison en forme de la distribution longitudinale des radionucléides émetteurs de positon (^{11}C , ^{10}C et ^{15}O) expérimentaux et simulés. Qualitativement, la tendance est relativement bien reproduite par simulation.

Pour estimer les taux de comptage pour un plan de traitement, on pourra se contenter des résultats calculés d'après le modèle de la cascade binaire. Cependant, on peut affiner cette approche en utilisant des sections efficaces expérimentales de production d'émetteurs de positon. Les canaux principaux dans des matériaux comme le PMMA sont : $^{12}\text{C}(p,pn)^{11}\text{C}$ et $^{16}\text{O}(p,pn)^{15}\text{O}$. On peut trouver dans [Parodi et al., 2002] et [a et al., 2011] de telles sections efficaces expérimentales.

Les sections efficaces de la figure 4.20 sont valables pour les canaux $^{12}\text{C}(p,pn)^{11}\text{C}$ et $^{16}\text{O}(p,pn)^{15}\text{O}$. La probabilité pour qu'un proton d'énergie E produise un isotope i ($i = \{^{11}\text{C}, ^{15}\text{O}\}$) dans une cible mince d'épaisseur δz est égale à :

$$p_i(E) = \frac{\omega \rho \mathcal{N}_A}{\mathcal{M}} \sigma_i(E) \delta z \quad (4.9)$$

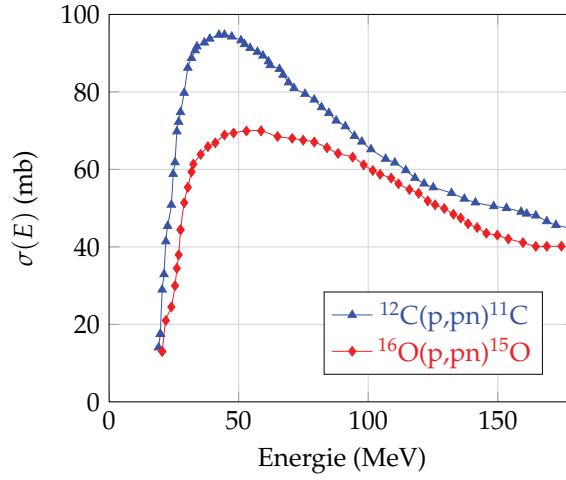


FIGURE 4.20 – Sections efficaces des canaux principaux de production de ^{11}C et ^{15}O . Adapté de [Parodi et al., 2002].

où ω est le coefficient stoechiométrique de ^{12}C ou d' ^{16}O de la cible, ρ et \mathcal{M} sont la densité et la masse molaire de la cible respectivement, \mathcal{N}_A est le nombre d'Avogadro.

Le nombre total d'isotope d'espèce i est donc :

$$N_i(z) = \int \frac{d\phi}{dE}(z) p_i(E) dE \quad (4.10)$$

où $d\phi/dE(z)$ est la distribution en énergie en fonction de la profondeur z .

Le nombre total s'écrit :

$$\mathcal{N} = \sum_i N_i(z) \quad (4.11)$$

La figure 4.21 présente une comparaison en forme entre les profils expérimentaux et ceux calculés conformément à l'équation 4.11. L'accord obtenu par la méthode du calcul direct donne des résultats très satisfaisants bien que cette stratégie nécessite un traitement préliminaire qui consiste à simuler la fluence en énergie des protons en fonction de la profondeur. On divise la cible en tranches très fines. Dans chacune de ces tranches on sauvegarde l'énergie des protons. Cette simulation inclut le modèle de la cascade binaire afin de compter également les protons issus de réactions inélastiques.

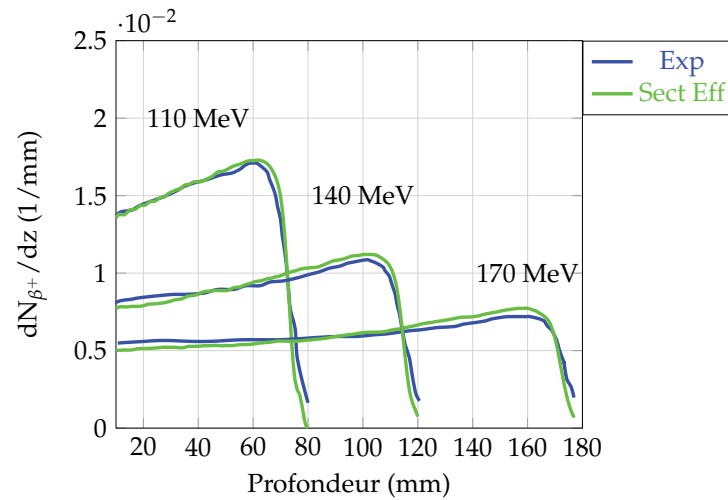


FIGURE 4.21 – Taux de production dans du PMMA pour des protons de 110 MeV, 140 MeV et 175 MeV respectivement. On compare les taux expérimentaux aux taux calculés conformément à l'équation 4.11. Profils expérimentaux issus de [Parodi et al., 2002]

A retenir : Au cours de ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la description de quelques modèles hadroniques disponibles dans GEANT4 et avons évalué le degré de pertinence de ces modèles pour des applications en hadronthérapie. Le premier des constats que l'on peut faire concerne la difficulté à obtenir une bonne adéquation entre les simulations et les quelques données expérimentales disponibles. Dans l'ensemble, ils fournissent des résultats relativement corrects, au prix parfois de l'ajustement de certains paramètres internes. La portée d'une telle approche est pragmatique car elle conserve la logique interne de l'implémentation des modèles disponibles actuellement dans GEANT4. Pour des applications de R&D, on se contentera des résultats des modèles. En revanche, il est primordial d'envisager des campagnes de mesures systématiques relatives aux énergies et aux cibles spécifiques à l'hadronthérapie. De telles mesures, à l'image de celles reportées dans [Braunn, 2010], permettront de conclure sur la précision des modèles et sur les ajustements ou les refontes nécessaires afin de fournir à la communauté un code de simulation Monte Carlo suffisamment précis pour des applications d'hadronthérapie.

Simulations et reconstruction dans le cas d'un prototype de mesure en ligne de l'activité β^+

Préambule : Jusqu'à présent, nous avons introduit les éléments fondamentaux de la simulation du point de vue des processus physiques et des grandeurs d'intérêt pour appréhender le contrôle en ligne. Dans ce qui suit, nous allons étudier par simulations, la problématique de la mesure en ligne. Sachant que la mesure en ligne est conditionnée par une statistique d'émission β^+ déterminée par une dose physique, la première étape de ce travail consiste à détailler le principe du calcul d'un pic de Bragg étalé. Ce calcul fixera le temps d'irradiation et par conséquent le temps d'acquisition. A partir de là, la seconde étape de cette étude consistera à estimer les taux de comptage associés à ces doses physiques, étant donnée une configuration géométrique choisie. L'étape suivante abordera la reconstruction des données. En effet, dans le cas d'une mesure en ligne, nous devons être capable d'apporter le plus rapidement possible une information balistique. Aussi, nous avons imaginé une méthode de reconstruction compatible avec cette contrainte temporelle. Dans toute cette étude, nous considérerons une configuration de détecteur inspirée d'un TEP ECAT EXACT HR⁺® de SiemensTM.

Sommaire

5.1	Description du détecteur	121
5.2	Calcul des paramètres d'irradiation	123
5.3	Simulation des données acquises par le détecteur	130
5.4	Méthodes de reconstruction des données	138
5.5	Applications aux données simulées	149

5.1 Description du détecteur

Nous avons eu l'opportunité de nous procurer des blocs d'un TEP ECAT EXACT HR⁺® de SiemensTM. Le bloc détecteur est constitué d'une pseudo-matrice de 64 pseudo-cristaux de BGO lue par quatre tubes photomultiplicateurs (PMT) selon

une logique Anger [Liu et al., 2008, Casey and Nutt, 1986]. Le BGO n'est pas le cristal le plus adapté à la détection des photons d'annihilation de 511 keV. Bien qu'il soit dense et possède une fraction photoélectrique élevée (40% des photons sous incidence normale donnent lieu à une interaction photoélectrique), il est peu lumineux par rapport à d'autres cristaux (LSO/LYSO), et surtout il possède une constante de décroissance longue d'environ 300 ns. Le tableau 5.1 donne les principales caractéristiques du BGO.

densité ρ (g.cm ⁻³)	7,13
longueur d'atténuation (mm)	10,1
fraction photoélectrique (%)	40
rendement lumineux (ph.keV ⁻¹)	9
temps de décroissance (ns)	300
temps de montée (ns)	3
résolution en énergie à 511 keV (% FWHM)	9

TABLE 5.1 – Propriétés du BGO

Ces blocs détecteurs ont été choisis afin d'évaluer cette solution potentielle. Les résultats de simulations pourront aisément être transposés à des blocs détecteurs utilisant d'autres types de cristaux.

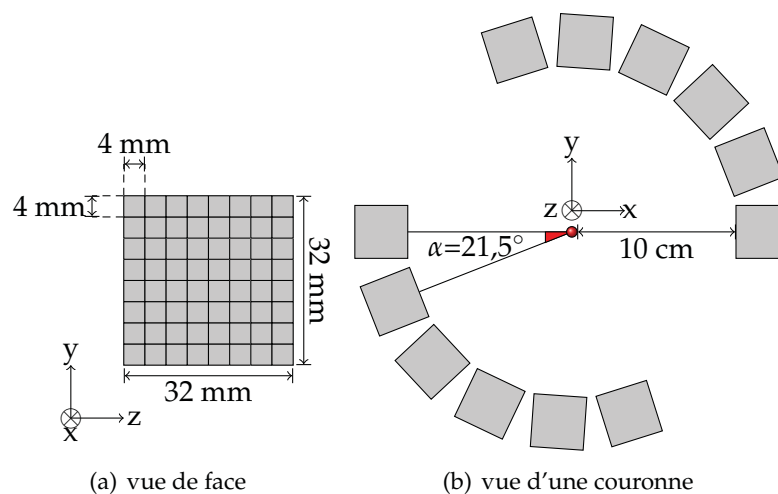


FIGURE 5.1 – Exemple d'agencement des blocs choisi pour les simulations dans la suite de ce chapitre.

La figure 5.1 présente une possibilité de configurations d'agencement des blocs. Le bloc élémentaire est composé d'une pseudo-matrice de 64 pseudo-cristaux de BGO d'une dimension totale d'environ $32 \times 32 \times 30$ mm³. Le détecteur est composé de quatre couronnes semi-complètes de 10 cm de rayon. Chaque couronne est composée de 12 blocs. L'édifice total offre un champ de vue axial d'environ 15 cm.

La figure 5.2 montre la géométrie résultante implementée dans GEANT4, pour les simulations.

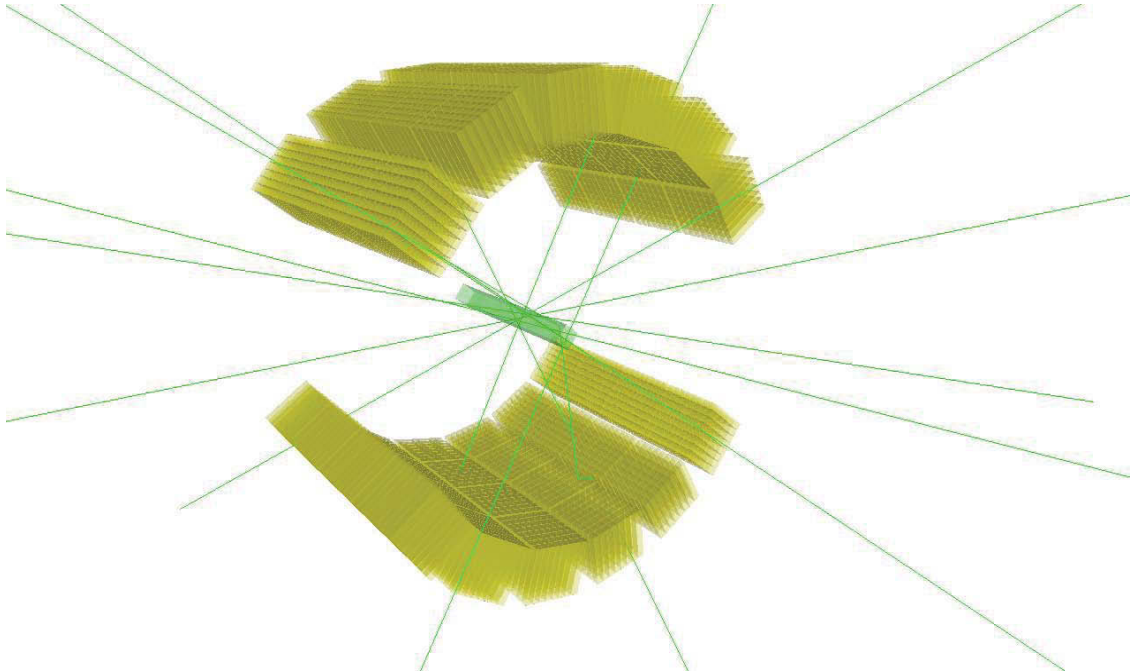


FIGURE 5.2 – Exemple de détecteur simulé avec GEANT4 : 4 couronnes incomplètes de 10 cm de rayon pour un total de 15 cm de champ de vue axial. Les blocs sont composés de 64 cristaux de BGO de $4 \times 4 \times 30 \text{ mm}^3$.

5.2 Calcul des paramètres d'irradiation

Dans cette partie, nous nous intéressons au calcul des paramètres d'irradiation types permettant d'estimer le nombre de paires de photons d'annihilation et des particules secondaires promptes.

Ces paramètres d'irradiation sont définis par la dose physique souhaitée, l'étalement du pic de Bragg, l'intensité du faisceau et sa structure temporelle. Ces choix de paramètres permettent de calculer le nombre total d'ions, le nombre d'ions par tranche de tumeur ainsi que la durée d'irradiation.

Nous avons considéré deux configurations d'irradiation : par ions carbone et par protons. Dans chaque configuration étudiée, on suppose que le volume à irradier est un cylindre que l'on divise en tranches. La figure 5.3 illustre ce découpage et la direction d'incidence du faisceau. La tumeur est irradiée par un faisceau large, c'est-à-dire sans balayage dans le plan transverse à l'axe du faisceau. La cible d'étude est un parallélépipède de $5 \times 5 \times 10 \text{ cm}^3$.

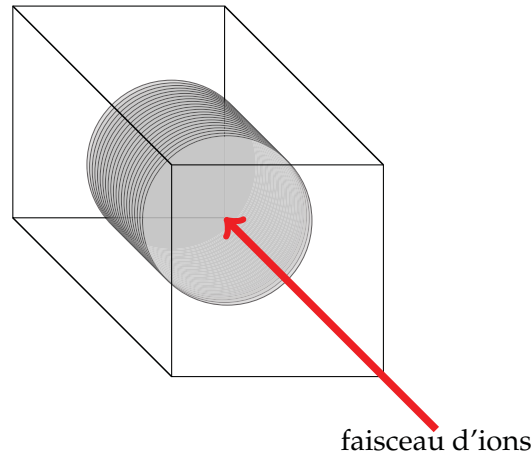


FIGURE 5.3 – Description de la configuration d’irradiation.

5.2.1 Principe du calcul d’un pic de Bragg étalé

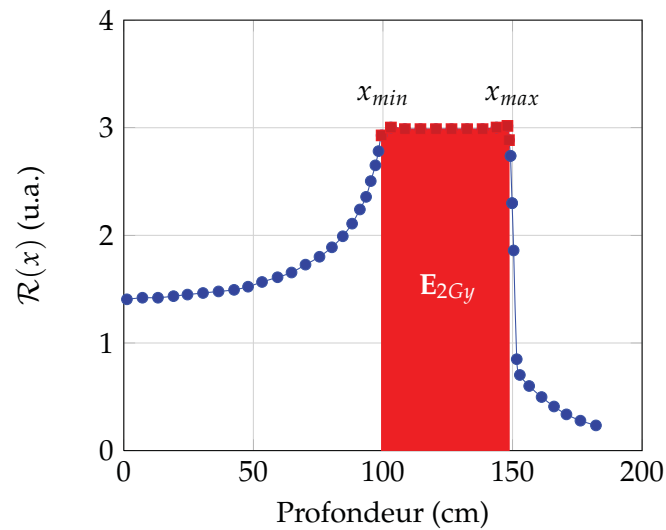


FIGURE 5.4 – Pic de Bragg étalé : l’aire du rectangle rouge est l’énergie correspondante à la dose physique que l’on souhaite déposer dans la tumeur. Dans ce cas précis, il s’agit de l’énergie équivalente à 2 Gy physiques.

Pour pouvoir étaler le pic de Bragg, l’énergie du faisceau est modulée de sorte que le parcours associé des ions couvre l’étalement longitudinal de la tumeur. Afin de calculer le nombre d’ions nécessaires pour chaque pas en énergie, le pic Bragg étalé résultant est contraint de sorte que l’intégrale sous le plateau corresponde à l’énergie déposée équivalente à la dose physique souhaitée. La figure 5.4 illustre la méthode choisie. L’aire du rectangle rouge correspond à l’énergie équivalente à la

dose physique déposée dans la tumeur.

On calcule alors la quantité d'énergie correspondant à cette dose. Nous avons choisi une dose physique \mathcal{D} de 2 Gy. On calcule donc l'énergie déposée associée telle que :

$$E_{2Gy} = \mathcal{D} \times \mathcal{V} \times \rho \quad (5.1)$$

où \mathcal{V} est le volume de la tumeur et ρ sa masse volumique.

On considère un nombre total de tranches N_E utilisées pour décrire la tumeur le long de l'axe faisceau. Pour chaque tranche j , l'énergie des n_j ions incidents est E_j . On appelle $\Phi_j(x)$ la perte d'énergie pour le j^{eme} pas en énergie en fonction de la profondeur x , le long du faisceau.

La perte d'énergie totale est la résultante de la somme pondérée des pertes d'énergie associées à chacune des modulations en énergie utilisées pour balayer la dimension longitudinale de la tumeur telles que :

$$\mathcal{R}(x) = \sum_{j=1}^{N_E} \Phi_j(x) \times n_j \quad (5.2)$$

On contraint la perte d'énergie totale $\mathcal{R}(x)$ à être constante le long de la tumeur si bien que :

$$\forall x \in [x_{min}; x_{max}], \mathcal{R}(x) = \mathcal{K} \quad (5.3)$$

On choisit d'échantillonner le segment défini entre $[x_{min}; x_{max}]$ tel que le pas de cet échantillonnage soit déterminé par le pas en énergie choisi. Autrement dit, chacune des profondeurs x_i correspond à la profondeur atteinte par chacun des pics de Bragg élémentaires.

Par conséquent, pour chaque $x_i = \{x_1, \dots, x_{N_E}\}$, ($x_{min} = x_1$, $x_{max} = x_{N_E}$) la contribution de chaque faisceau j s'écrit :

$$\mathcal{R}(x_i) = \sum_{j=1}^{N_E} \Phi_j(x_i) \times n_j = \mathcal{K}, i = \{1, \dots, N_E\} \quad (5.4)$$

On peut écrire le système décrit par l'équation 5.4 sous forme matricielle :

$$\begin{pmatrix} \mathcal{K} \\ \vdots \\ \mathcal{K} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Phi_1(x_1) & \dots & \Phi_{N_E}(x_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Phi_{N_E}(x_1) & \dots & \Phi_{N_E}(x_{N_E}) \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} n_1 \\ \vdots \\ n_{N_E} \end{pmatrix} \quad (5.5)$$

Les coefficients n_j sont ensuite calculés en inversant la matrice $\Phi_j(x_i)$, si son déterminant est non nul :

$$\begin{pmatrix} n_1 \\ \vdots \\ n_{N_E} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Phi_1(x_1) & \dots & \Phi_{N_E}(x_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Phi_{N_E}(x_1) & \dots & \Phi_{N_E}(x_{N_E}) \end{pmatrix}^{-1} \times \begin{pmatrix} \mathcal{K} \\ \vdots \\ \mathcal{K} \end{pmatrix} \quad (5.6)$$

La quantité d'énergie déposée dans la tumeur équivalent à 2 Gy s'écrit :

$$E_{2Gy} = \mathcal{D} \left(\text{MeV} \cdot \text{g}^{-1} \right) \times \mathcal{V} \times \rho = \int_{x_{min}}^{x_{max}} \mathcal{R}(x) dx \quad (5.7)$$

d'où

$$\mathcal{R}(x) = \mathcal{K} = \frac{E_{2Gy}}{x_{max} - x_{min}} \quad (5.8)$$

On détermine alors, par simulation, la base de données des courbes de perte d'énergie en fonction de la profondeur selon la modulation en énergie et le matériau choisi.

En résumé, les paramètres d'entrée sont les courbes de perte d'énergie associée à chacun des pas en énergie. On détermine alors les coefficients n_j de sorte que le résultant soit une courbe présentant un plateau tel que l'aire sous ce plateau soit l'énergie associée à la dose physique souhaitée.

Cette méthode n'est pas unique. En effet, des solutions alternatives consisteraient à chercher les coefficients n_j (nombre d'ions incidents dans la couche j) tels qu'ils minimisent une distribution en χ^2 telle que :

$$\chi^2 = \left(\mathcal{R}(x) - \sum_j \Phi_j(x) \times n_j \right)^2 \quad (5.9)$$

Deuxièmement, cette méthodologie de calcul direct suppose que le pas en énergie et par conséquent le pas longitudinal soit choisi de sorte que le système d'équation ne soit pas trop redondant. En effet, si les pas en énergie sont très proches, les valeurs des $\Phi_j(x_i)$ risquent d'être très proches. Ainsi, le système d'équation pourrait être mal posé, et sa résolution plus délicate.

5.2.2 Irradiation par ions carbone

Dans le cas d'une irradiation par ions carbone, on considère une tumeur cylindrique de 2 cm de rayon et 2,4 cm de profondeur, en matériau équivalent à du tissu mou issu de la base de données GEANT4, dont les caractéristiques principales sont données dans le tableau 5.2.

TABLE 5.2 – Caractéristiques du matériau équivalent à du tissu mou de la base de données de GEANT4

Nom	Composition massique	Potentiel d'ionisation	Densité
G4_TISSUE_SOFT_ICRU-4	Z=1 : 0,101172 Z=6 : 0,111 Z=7 : 0,026 Z=8 : 0,761828	74,9 eV	1,0 g.cm ⁻³

Après calcul, la constante est $K=1,86.10^{10} \text{ MeV.mm}^{-1}$. Afin d'irradier de manière homogène la tumeur le long des 24 mm de profondeur, 21 pas en énergie sont nécessaires, dont les caractéristiques sont données dans le tableau 5.3.

Le nombre total d'ions nécessaires est d'environ 5.10^8 ions. L'intensité est alors fixée à 10^7 ions.s^{-1} . La structure temporelle est déterminée par la radiofréquence du faisceau. Dans ce cas précis, une fréquence de 10 MHz est choisie, si bien que les paquets d'ions sont distants de 100 ns et sont composés d'un seul ion. Il faut donc environ 50 s pour déposer environ 2 Gy dans cette tumeur fictive.

Dans la suite, on appellera la phase d'activation, les 50 s d'irradiation de la tumeur. Au delà de ces 50 s, ce sera la phase de décroissance, durant laquelle tous les radionucléides induits se désintègreront.

TABLE 5.3 – Caractéristiques du pic de Bragg étalé calculé pour une dose physique d'environ 2 Gy dans la tumeur fictive, pour une irradiation par faisceau d'ions carbone.

Profondeur (mm)	Energie (MeV)	Nombre d'ions
46	1678,68	$9,38.10^6$
47,2	1702,07	$9,10.10^6$
48,4	1725,26	$1,18.10^7$
49,6	1748,24	$1,02.10^7$
50,8	1771,04	$1,01.10^7$
52	1793,67	$1,15.10^7$
53,2	1816,13	$1,24.10^7$
54,4	1838,45	$1,29.10^7$
55,6	1860,62	$1,08.10^7$
56,8	1882,65	$1,34.10^7$
58	1904,56	$1,26.10^7$
59,2	1926,35	$1,64.10^7$
60,4	1948,03	$1,82.10^7$
61,6	1969,6	$1,76.10^7$
62,8	1991,06	$2,04.10^7$
64	2012,42	$2,02.10^7$
65,2	2033,69	$2,59.10^7$
66,4	2054,86	$3,08.10^7$
67,6	2075,95	$3,56.10^7$
68,8	2096,94	$4,44.10^7$
70	2117,84	$1,36.10^8$
		$\sum_{j=1}^{N_E} = 48,9.10^8 \text{ ions}$

Le pic de Bragg étalé résultant est donné en figure 5.5. En raison de l'étroitesse des pics de Bragg élémentaires, le plateau résultant présente des fluctuations. Une manière d'affiner cette méthode consisterait à élargir chacun de ces pics (modélisant ainsi plus finement la modulation en énergie du faisceau) ce qui lisserait le plateau résultant.

Le tableau 5.4 résume les différents paramètres calculés pour la configuration d'irradiation. Cette méthodologie n'inclut pas l'efficacité biologique. En effet, cela suppose d'utiliser un modèle biophysique afin de déterminer l'EBR pour chaque TEL associé à la profondeur de chacun des pics de Bragg élémentaires. Cet aspect sort du cadre de la physique et nécessite de prendre en compte une composante

biologique qu'il n'est pas pertinent d'ajouter pour le moment, tant que l'on considère des matériaux non biologiques. De plus, avec ou sans EBR, la tranche distale est celle qui reçoit le plus grand nombre d'ions primaires.

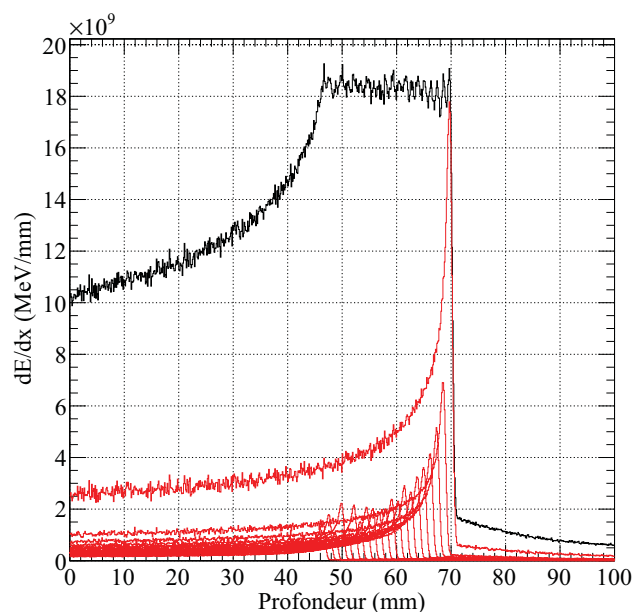


FIGURE 5.5 – Pic de Bragg étalé associé à une dose physique d'environ 2 Gy pour un faisceau d'ions carbone, selon le découpage résumé dans le tableau 5.3. Les courbes rouges représentent les pics de Bragg de chacun des faisceaux et la courbe noire est la résultante.

TABLE 5.4 – Paramètres de l'irradiation par faisceau d'ions carbone.

Dimensions de la tumeur	Dose	Nombre d'ions	Intensité d'irradiation	Temps d'irradiation	Fréquence
$r=2\text{ cm} ; z=2,4\text{ cm}$	$\sim 2\text{ Gy}$	$5 \cdot 10^8\text{ ions}$	$1 \cdot 10^7\text{ ions.s}^{-1}$	50 s	10 MHz

5.2.3 Irradiation par protons

TABLE 5.5 – Caractéristiques du PMMA de la base de données de GEANT4

Nom	Composition massique	Potentiel d'ionisation	Densité
G4_PLEXIGLASS	Z=1 : 0,080538 Z=6 : 0,599848 Z=8 : 0,319614	74 eV	$1,19\text{ g.cm}^{-3}$

Dans le cas des protons, on considère une tumeur cylindrique de 2 cm de rayon et 2 cm de profondeur, en PMMA dont les caractéristiques sont données dans le tableau 5.5.

Tout comme la configuration d'irradiation par ions carbone, la constante est $\mathcal{K}=1,86.10^{10}$ MeV.mm⁻¹ pour avoir toujours une dose physique d'environ 2 Gy. La tumeur est également divisée en 21 tranches dont les caractéristiques sont données dans le tableau 5.6.

TABLE 5.6 – Caractéristiques du pic de Bragg étalé calculé pour une dose physique d'environ 2 Gy dans la tumeur fictive, pour une irradiation par faisceau de protons.

Profondeur (mm)	Energie (MeV)	Nombre d'ions
40	75,46	$1,42.10^8$
41	76,51	$1,15.10^8$
42	77,56	$8,25.10^7$
43	78,59	$1,28.10^8$
44	79,62	$1,27.10^8$
45	80,63	$1,42.10^8$
46	81,64	$1,51.10^8$
47	82,63	$1,33.10^8$
48	83,61	$1,43.10^8$
49	84,59	$1,46.10^8$
50	85,55	$1,66.10^8$
51	86,51	$1,62.10^8$
52	87,45	$2,17.10^8$
53	88,39	$1,90.10^8$
54	89,32	$1,82.10^8$
55	90,24	$2,40.10^8$
56	91,16	$2,73.10^8$
57	92,06	$2,88.10^8$
58	92,96	$3,97.10^8$
59	93,86	$3,11.10^8$
60	94,74	$1,21.10^9$
		$\sum_{j=1}^{N_E}=49,4.10^9$ ions

Le nombre total d'ions nécessaires est d'environ 5.10^9 ions. L'intensité est alors fixée à 10^8 ions.s⁻¹ et la radiofréquence à 100 MHz. Les paquets sont distants de 10 ns et sont composés d'un seul proton. Il faut donc 50 s pour déposer environ 2 Gy dans cette tumeur fictive.

Dans la suite on appellera la phase d'activation, les 50 s d'irradiation de la tumeur. Au delà de ces 50 s, ce sera la phase de décroissance, durant laquelle tous les radionucléides induits se désintégreront.

Le pic de Bragg étalé résultant est donné en figure 5.6. Pour les mêmes raisons que précédemment, le pic de Bragg résultant présente des fluctuations au niveau de la partie plate, qui sont dues à l'étroitesse de chacun des pics bruts.

Le tableau 5.7 résume les différents paramètres définissant la configuration d'irradiation par protons. Après avoir calculé tous les paramètres permettant de générer deux pics de Bragg étalés pour deux configurations d'irradiation, la suite de ce travail consistera à déterminer par simulations les taux de comptage attendus.

TABLE 5.7 – Paramètres de l’irradiation par faisceau de protons.

Dimensions de la tumeur	Dose	Nombre d’ions	Intensité d’irradiation	Temps d’irradiation	Fréquence
r=2 cm ; z=2 cm	2 Gy	5.10^9 ions	1.10^8 p.s ⁻¹	50 s	100 MHz

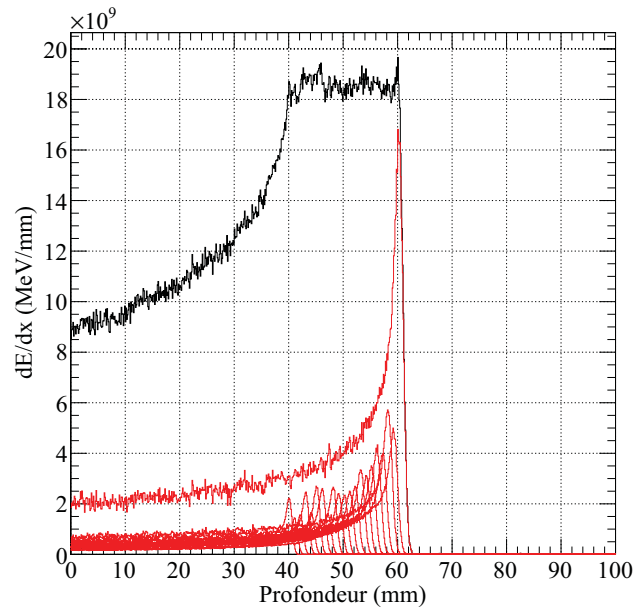


FIGURE 5.6 – Pic de Bragg étalé résultant associé à une dose physique d’environ 2 Gy pour un faisceau de protons. Les courbes rouges représentent les pics de Bragg de chacun des faisceaux et la courbe noire est la résultante.

5.3 Simulation des données acquises par le détecteur

5.3.1 Suivi des particules dans le détecteur

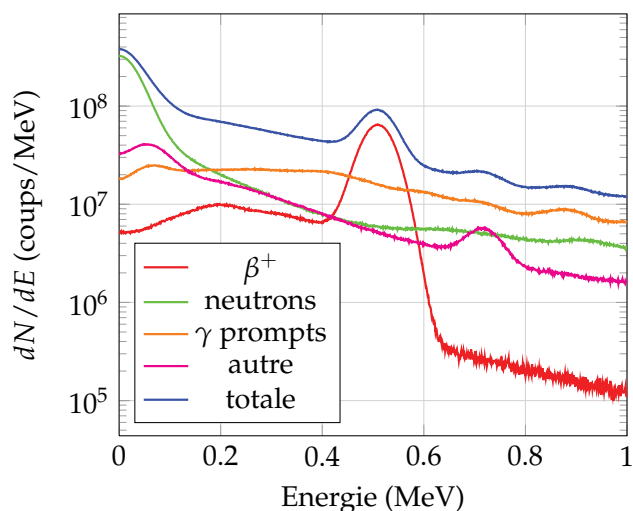
Avant d’estimer les taux de comptage, il convient de présenter la manière dont est fait le suivi des particules interagissant avec le détecteur. A chaque cristal élémentaire est associé un détecteur sensible (*sensitive detector*). Les interactions de chaque particule traversant un cristal sont enregistrées, puis triées afin d’extraire le temps, l’énergie déposée, les numéros de la couronne, du bloc et du cristal ainsi que les coordonnées associées à la première interaction dans chaque cristal élémentaire.

Afin de tenir compte de l’échantillonnage spatial du dispositif déterminé par sa granularité, les coordonnées des faces d’entrée de chaque cristal sont également sauvegardées. Cependant, **l’énergie est calculée à l’échelle du bloc** de 64 cristaux afin de préserver la logique Anger. Lorsqu’une particule interagit dans le bloc, chacun des quatre PMT reçoit une certaine quantité de lumière, dont la somme

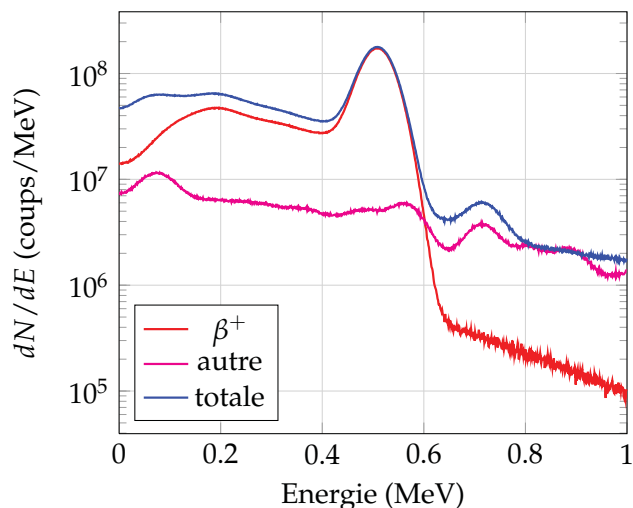
est proportionnelle à l'énergie cédée dans le bloc. De plus, nous rajoutons une résolution en énergie de 15 % (FWHM) à 511 keV. Nous commencerons par étudier la configuration d'irradiation par ions carbone puis celle par protons.

5.3.2 Irradiation par ions carbone

La première observable étudiée est l'énergie déposée dans les blocs. Considérons la figure 5.7 qui montre les spectres de dépôt d'énergie cumulée dans tous les blocs pour les phases d'activation et de décroissance.



(a) Activation



(b) Décroissance

FIGURE 5.7 – Spectres de dépôt d'énergie déposée par bloc correspondant à la phase d'activation (a) et à la phase de décroissance (b) dans le cas de l'irradiation de la tumeur fictive par ions carbone.

Pour la phase d'activation, on distingue des γ issus de l'annihilation des β^+ , des γ prompts, des neutrons, des γ de bremsstrahlung ou produits consécutivement à une désintégration radioactive (rassemblé sous le terme "autre") et une part infime de protons qui ne figure pas sur le spectre.

Durant la phase de décroissance, en revanche, on ne détecte que des γ d'annihilation ou émis suite à une désintégration radioactive.

Cette figure montre le véritable défi que pose l'acquisition en ligne des γ issus de l'annihilation des β^+ . Il s'agit de séparer le signal issu des γ d'annihilation du bruit de fond prompt essentiellement induit par les γ prompts. En effet, les neutrons étant dominant à basse énergie ($E < 100$ keV), ils contamineront peu la détection des γ de 511 keV.

TABLE 5.8 – Evolution des taux de comptage pour différents seuils en énergie.

Seuils	taux de comptage (cps)		taux relatif aux γ d'annihilation
$E < 700$ keV	$2,4 \cdot 10^4$	β^+ : $4 \cdot 10^3$	17%
		γ prompts : $6 \cdot 10^3$	25%
		protons : 8	0%
		neutrons : $10 \cdot 10^3$	42%
		autre : $4 \cdot 10^3$	17%
$E \in [400 \text{ keV}; 600 \text{ keV}]$	$5 \cdot 10^3$	β^+ : $2,5 \cdot 10^3$	50%
		γ prompts : $1,5 \cdot 10^3$	30%
		protons : 2	0%
		neutrons : $0,5 \cdot 10^3$	10%
		autre : $0,5 \cdot 10^3$	10%

Le tableau 5.8 présente l'évolution des taux de comptage d'évènements simples en fonction des seuils en énergie utilisés. Pour une énergie de 511 keV les taux de comptage en γ prompts et en γ d'annihilation se superposent. En conséquence, la discrimination entre les évènements prompts et de désintégration β^+ ne pourra pas être obtenue à partir d'une fenêtre en énergie.

Dans cette expérience simulée, le faisceau modélisé présente une structure temporelle, c'est-à-dire que toutes les 100 ns un ion est déversé sur la cible. Etant donnée la cinétique des collisions, on peut raisonnablement faire l'hypothèse que les particules prompts seront produites dans quelques ns après l'arrivée des ions sur la cible. Aussi, par rapport à 100 ns, il existe un intervalle temporel suffisamment grand tel qu'il n'y ait plus de particules prompts produites.

La figure 5.8 illustre ce fait. Il s'agit d'un spectre bidimensionnel de l'énergie déposée dans les blocs en fonction du temps, ramené à une période de la RF. Durant la phase d'activation, il existe deux phases, l'une correspondant au déversement des ions (environ 10 ns) et l'autre hors déversement (environ 90 ns). Sachant que les γ prompts sont émis pendant le déversement une fenêtre temporelle inhi-

bant les évènements prompts permet de s'affranchir de cette contribution.

La figure 5.9 présente deux spectres en énergie. Le premier est un spectre total des évènements détectés durant la phase d'activation, alors que le second correspond à l'énergie cédée par les évènements hors déversement, relatifs à l'activation.

Rappelons qu'il s'agit ici d'évènements simples et non des coïncidences. Cependant, contribution neutronique mise à part, les évènements en dehors du déversement des ions sont principalement issus de désintégrations β^+ .

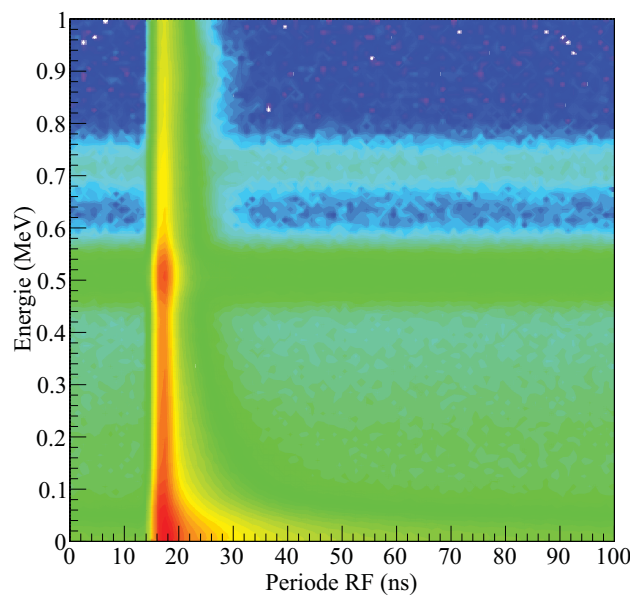


FIGURE 5.8 – Spectre bidimensionnel de l'énergie déposée en fonction de la phase de la RF, relativement à l'activation de la cible.

Concernant la contribution neutronique, elle est présente même en dehors de la fenêtre de déversement. Ceci est lié à la cinétique des réactions induites par neutrons. En effet, on distingue les réactions promptes (capture radiative, diffusion inélastique) des réactions retardées qui sont essentiellement gouvernées par des diffusions élastiques.

Ainsi, la combinaison d'une coupure en énergie avec une coupure temporelle sur le temps relatif au déversement des ions permettrait en principe, de réduire fortement la contribution des particules promptes. Cela ouvre une piste intéressante concernant la réduction en ligne de la contribution des particules promptes. Par cette méthode on supprime cependant, une certaine proportion de l'activité β^+ . Malgré tout, si l'on supprime tous les évènements compris entre 15 et 25 ns, on préserve 90 % du signal utile.

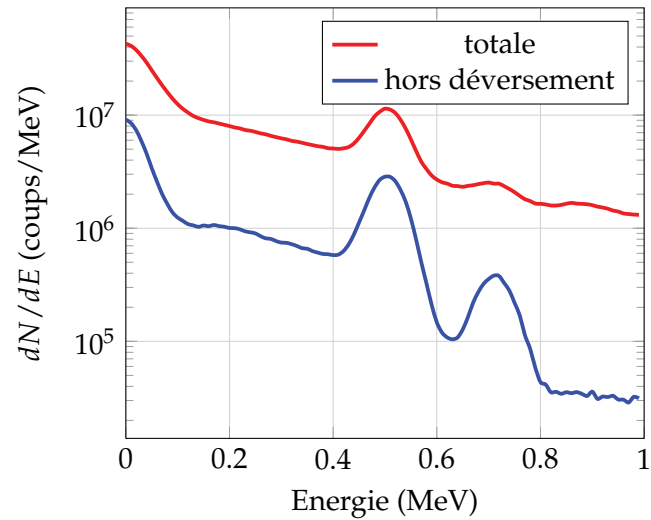


FIGURE 5.9 – Spectres de dépôt d'énergie : contribution totale (courbe rouge) et contribution des évènements hors déversement (courbe bleue).

5.3.3 Irradiation par protons

L'énergie déposée dans chacun des blocs détecteurs est présentée sur la figure 5.10. Il s'agit des spectres de dépôt d'énergie cumulée dans tous les blocs pour les phases d'activation et de décroissance.

Le tableau 5.9 présente l'effet des coupures en énergie sur les taux de comptage d'évènements simples attendus. Leurs effets étant le même que précédemment, les conclusions apportées sont identiques.

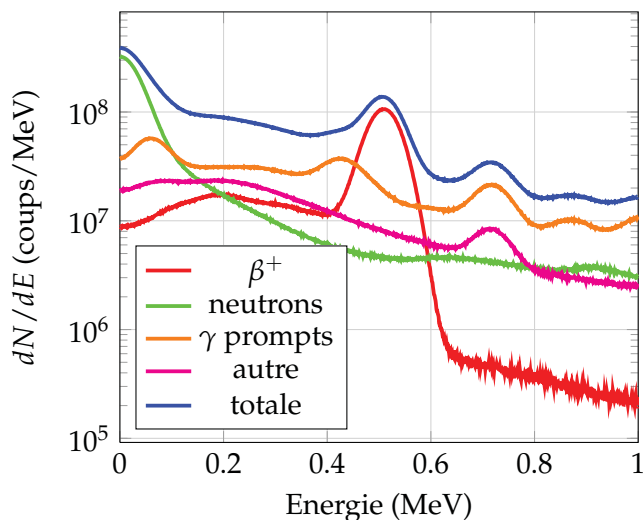
TABLE 5.9 – Evolution des taux de comptage pour différents seuils en énergie, pour la configuration d'irradiation par protons pendant la phase d'activation.

Seuils	taux de comptage (cps)		taux relatif
E < 700 keV	3.10^4	β^+ : 6.10^3	20%
		γ prompts : 8.10^3	26%
		protons : 1	0%
		neutrons : 10.10^3	33%
		autre : 4.10^3	13%
		autre : 1.10^3	10%
E \in [400 keV ; 600 keV]	7.10^3	β^+ : 4.10^3	60%
		γ prompts : 2.10^3	30%
		protons : 1	0%
		neutrons : $0,4.10^3$	6%
		autre : $0,6.10^3$	8%

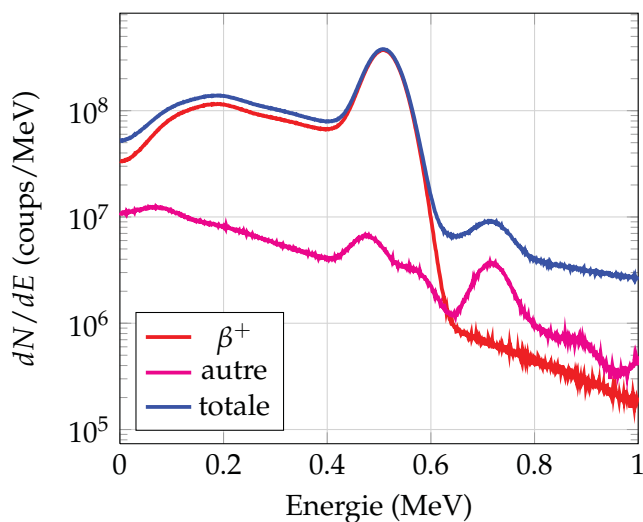
Le faisceau de protons est également structuré en temps, mais avec une fré-

quence de déversement très différente. En effet, les protons sont déversés toutes les 10 ns.

La combinaison d'une coupure en énergie et en temps (sur le déversement des protons) conduirait, pour cette structure temporelle, à sacrifier près de 50 % du signal utile, puisque comme le montre la figure 5.11, l'intervalle synchrone au déversement est compris entre 1 ns et 6 ns. **Cette coupure temporelle sur le déversement des ions dépend fortement de la structure en temps du faisceau d'ions.**



(a) Activation



(b) Décroissance

FIGURE 5.10 – Spectres de dépôt d'énergie correspondant à la phase d'activation (a) et à la phase de décroissance (b) relatifs à la configuration d'irradiation par protons.

Il faut garder à l'esprit que la corrélation temporelle observée sur la figure 5.11

a été obtenue par simulation. Nous verrons au cours du chapitre suivant que cette corrélation temporelle n'est pas simple à mettre en évidence expérimentalement, dans le cas d'un déversement quasi-continu. Cependant, dans le cas d'un détecteur parfait, une coupure temporelle pourrait être appliquée, même pour le cas de ce type de déversement.

La figure 5.12 présente deux spectres en énergie. La courbe rouge fait référence à la contribution totale des évènements détectés durant la phase d'activation, et la courbe bleue fait référence à celle des évènements détectés en dehors du déversement. Qualitativement, les conclusions sont identiques à la configuration précédente. Contribution neutronique mise à part, les évènements en dehors du déversement sont majoritairement issus de l'annihilation des β^+ .

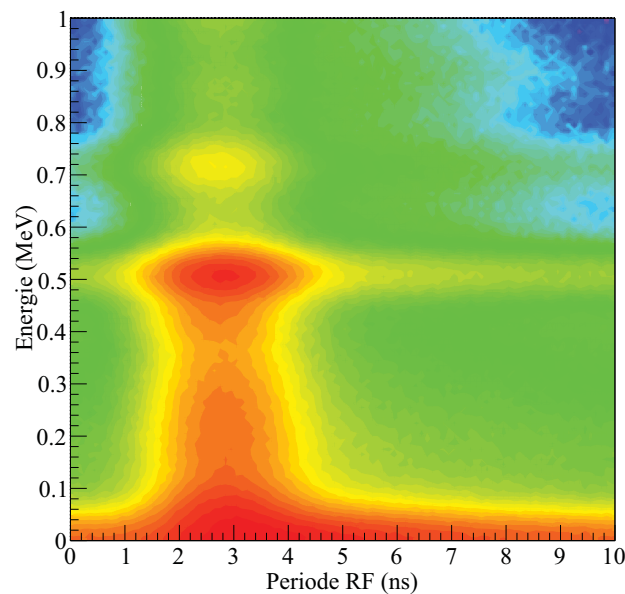


FIGURE 5.11 – Spectre bidimensionnel de l'énergie déposée en fonction de la phase de la RF, relativement à l'activation de la cible

5.3.4 Bilan

A ce stade, nous allons dresser le bilan de cette étude. Le tableau 5.10 résume les taux de comptage d'évènements simples pour les différentes configurations pour une fenêtre en énergie telle que $E \in [400 \text{ keV} ; 600 \text{ keV}]$.

En pratique, les débits de fluence des faisceaux d'ions utilisés pour la thérapie sont supérieurs. Le tableau 5.11 donne quelques exemples de débits de fluence usuels pour la clinique. Aussi, une estimation plus réaliste des taux de comptage consisterait à raisonner à partir de ces conditions cliniques. Nous prendrons les débits de fluence les plus grands pour chaque type de faisceau afin de déterminer un

ordre de grandeur maximal. Le tableau 5.12 donne les taux de comptage estimés à partir de ces débits de fluence cliniques.

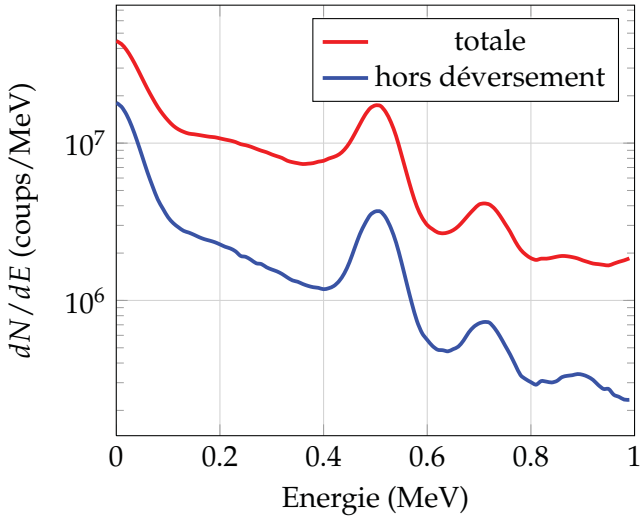


FIGURE 5.12 – Spectres de dépôt d’énergie : contribution totale (courbe rouge) et contribution des évènements hors déversement (courbe bleue).

TABLE 5.10 – Bilan des taux de comptage pour une fenêtre en énergie telle que $E \in [400 \text{ keV} ; 600 \text{ keV}]$

Configuration	débit de fluence	taux
protons	$8.10^6 \text{ p.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$	7.10^3 cps
ions carbone	$8.10^5 \text{ p.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$	5.10^3 cps

TABLE 5.11 – Exemples de débits de fluence usuels pour la clinique [Chu, 2010]

Centre	protons	ions carbone
HIBMC, Hoygo	$3.10^8 \text{ p.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$	$5.10^6 \text{ p.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$
HIT, Heidelberg	$1.10^8 \text{ p.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$	$2,5.10^6 \text{ p.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$
CNAO, Pavie	$5.10^7 \text{ p.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$	$1.10^6 \text{ p.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$

Les ordres de grandeurs présentés dans le tableau 5.12 donnent une estimation des taux de comptage d’évènements simples obtenus pour ce détecteur simulé. Les intensités utilisées en protonthérapie sont nettement supérieures à celles utilisées pour des traitements par faisceau d’ions carbone. Aussi, le taux de comptage estimé pour des faisceaux de protons constitue une limite supérieure pertinente. Sachant que l’angle solide moyen d’un bloc détecteur est d’environ 80 mSr, un système d’acquisition dédié à la mesure en ligne de l’activité β^+ doit pouvoir subir un taux de comptage d’au moins 4 kHz.mSr^{-1} , pour une efficacité de détection identique à celle d’un bloc de $32 \times 32 \times 30 \text{ mm}^3$ de BGO. Nous allons dans la section

suivante aborder deux méthodologies de reconstruction des données.

TABLE 5.12 – Taux de comptage estimés, renormalisés pour des débits de fluence cliniques.

Type de faisceau	débit de fluence	taux de comptage
proton	$3.10^8 \text{ p.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$	3.10^5 cps
ions carbone	$5.10^6 \text{ p.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$	3.10^4 cps

5.4 Méthodes de reconstruction des données

La tomographie regroupe l'ensemble des méthodes permettant de reconstruire un volume à partir d'une série de plans de projection mesurés depuis l'extérieur de celui-ci.

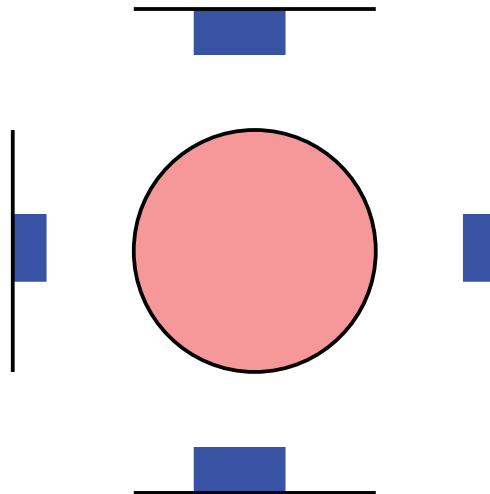


FIGURE 5.13 – Lors de la mesure TEP, on construit des plans de projection par mesure des coïncidences. Les zones bleues représentent les histogrammes cumulés dans chacun des plans de projection.

Au cours de l'examen par TEP, la mesure des paires de photons coïncidents permet de construire des plans de projection, à partir des coups enregistrés sur les différents modules de détection qui constituent le tomographe (cf. figure 5.13).

Ces différents plans de projections, sont ensuite reconstruits à l'aide de méthodes mathématiques, comme la rétroprojection filtrée (cf. figure 5.14).

On distingue deux grandes familles de méthodes de reconstruction utilisées dans le cadre de la TEP. Il y a les méthodes analytiques (rétroprojection filtrée) et les méthodes itératives (Maximum Likelihood Expectation Maximization, MLEM ; Ordered Subset Expectation Maximization, OSEM, ...).

Dans un contexte d'acquisition en ligne, on souhaiterait pouvoir reconstruire les évènements à mesure qu'ils sont acquis, c'est-à-dire, ligne de réponse par ligne

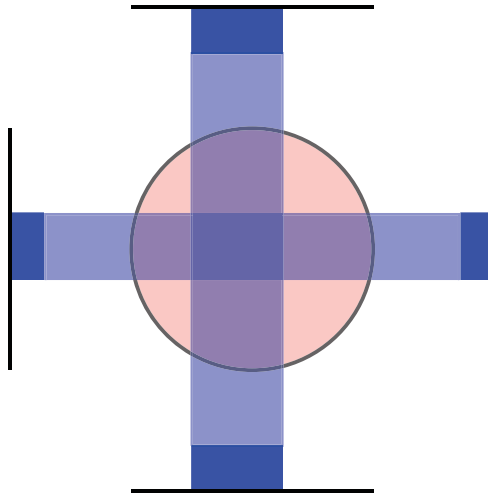


FIGURE 5.14 – La rétroprojection filtrée des différents plans permet de remonter à la distribution d’activité d’origine.

de réponse, en temps réel.

5.4.1 Méthode avec utilisation directe du temps de vol (d-TOF)

La première des méthodes que nous allons considérer exploite l’information de la mesure du temps de vol. La figure 5.15 illustre cette méthode.

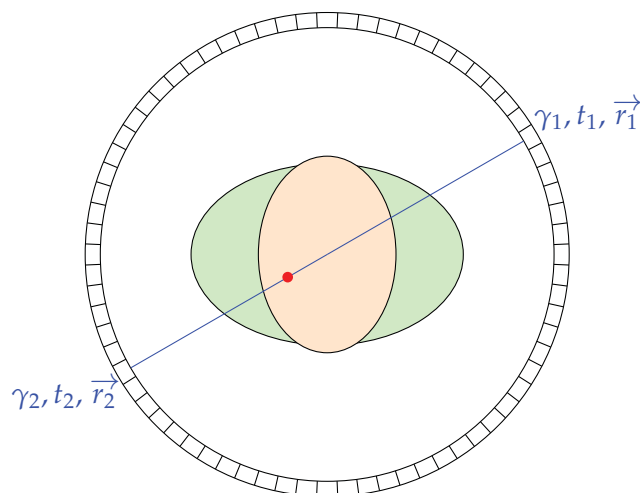


FIGURE 5.15 – Schéma de principe de la reconstruction par temps de vol

Le point rouge représente le lieu d'annihilation dont les coordonnées sont définies par le vecteur \vec{r}_{ann} , relativement au centre du tomographe. Ainsi :

$$\vec{r}_{ann} = \frac{\vec{r}_1 + \vec{r}_2}{2} + v \times (t_1 - t_2) \frac{\vec{r}_1 - \vec{r}_2}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} \quad (5.10)$$

\vec{r}_1 et \vec{r}_2 représentent les coordonnées d'interaction dans chaque cristal touché en coïncidence, t_1 et t_2 définissent les temps d'arrivée de chaque photon d'annihilation et v est la vitesse de la lumière. Cette méthode est connue sous le nom de direct Time Of Flight (d-TOF) et a été proposée par Crespo *et al* [Crespo et al., 2007] comme alternative de reconstruction des lignes de réponse acquises en ligne, en vue d'un contrôle balistique.

L'étude reportée dans [Crespo et al., 2007] conclut que si la résolution temporelle en coïncidence du détecteur est inférieure ou égale à 200 ps (FWHM), il est théoriquement possible de reconstruire en un temps bref (cf. tableau 5.13) la distribution des émetteurs de positon induits, moyennant un système d'acquisition rapide.

TABLE 5.13 – Comparaison des temps de reconstruction : d-TOF versus MLEM. Les images ont été reconstruites en utilisant un processeur double coeur Intel® XeonTM de 3.20 GHz. [Crespo et al., 2007]

traitement	taille de l'image (cm ³)	nombre d'évènements	algorithme	
			d-TOF	MLEM (50 it)
tête et cou	22 × 20 × 20	1,3 × 10 ⁶	3 s	2040 s
pelvis	40 × 25 × 25	5,3 × 10 ⁶	10 s	>12 heures

Cependant, la précision de cette méthode repose sur la résolution spatiale intrinsèque du détecteur et sur la résolution temporelle en coïncidence. Actuellement, atteindre une résolution temporelle de l'ordre de 200 ps (FWHM) pour un système multi-voies n'est pas encore envisageable. Les TEP commerciaux atteignent aujourd'hui des résolutions de l'ordre de 500 ps. A titre d'exemple, le TEP Gemini® de PhillipsTM présente une résolution de 495 ps.

Dans la suite de cette étude, nous nous sommes intéressés à la reconstruction des données selon cette méthode. Pour cela, nous avons réalisé des simulations de la détection et de la reconstruction de distributions des radionucléides émetteurs de positons équivalentes à celles induites par des faisceaux d'ions carbone.

En première approximation, seulement les lignes de réponse définies par une paire de photons d'annihilation issus de la même annihilation et qui déposent 511 keV exactement sont considérées. Les coordonnées d'interaction sont déterminées sur la face d'entrée de chacun des cristaux touchés et une résolution temporelle est artificiellement rajoutée en convoluant la distribution des temps $t_1 - t_2$ (la différence des temps d'arrivée de chacun des photons sur les cristaux) par une fonction gaussienne de largeur totale à mi-hauteur égale à la résolution souhaitée.

Concernant les distributions d'émetteurs de positons simulées, nous nous sommes intéressés à celles induites par un faisceau d'ions carbone de 168 MeV.u^{-1} dans un matériau équivalent à du tissu mou. Le faisceau a une section circulaire de 1 cm de rayon.

On considère deux distributions : celle induite par un faisceau centré et celle induite par un faisceau décentré par rapport à l'axe de révolution du détecteur simulé (cf. figures 5.16 et 5.17).

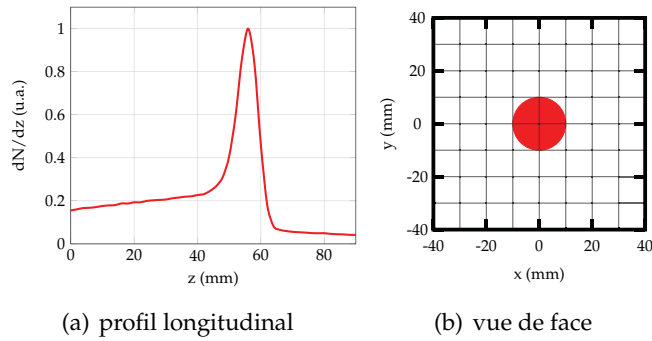


FIGURE 5.16 – Distribution induite par un faisceau d'ions carbone de 168 MeV.u^{-1} dans un matériau équivalent à du tissu mou pour un faisceau centré.

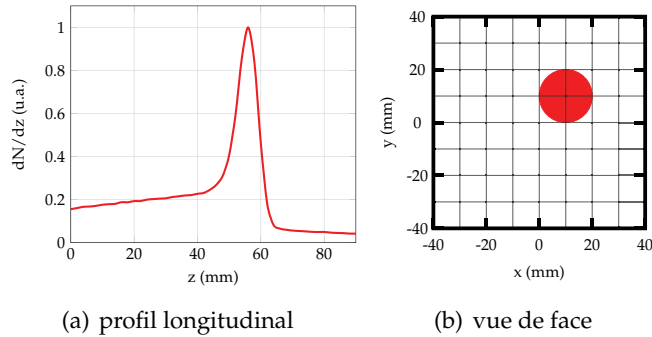


FIGURE 5.17 – Distribution induite par un faisceau d'ions carbone de 168 MeV.u^{-1} dans un matériau équivalent à du tissu mou pour un faisceau décentré.

Dans chacun des cas, on compare la distribution reconstruite, à la distribution source qui est vue par le dispositif. En effet, pour chaque coïncidence acquise, on enregistre les coordonnées du lieu d'annihilation du positon originel. Ainsi, il s'agit de la distribution théorique convoluée par la fonction de transfert du détecteur simulé.

5.4.1.1 Distribution centrée

La figure 5.18 présente le résultat de la reconstruction de la distribution des lieux d'annihilation selon l'algorithme d-TOF, pour différentes résolutions tempo-

relles en coïncidence, dans le cas d'une distribution centrée.

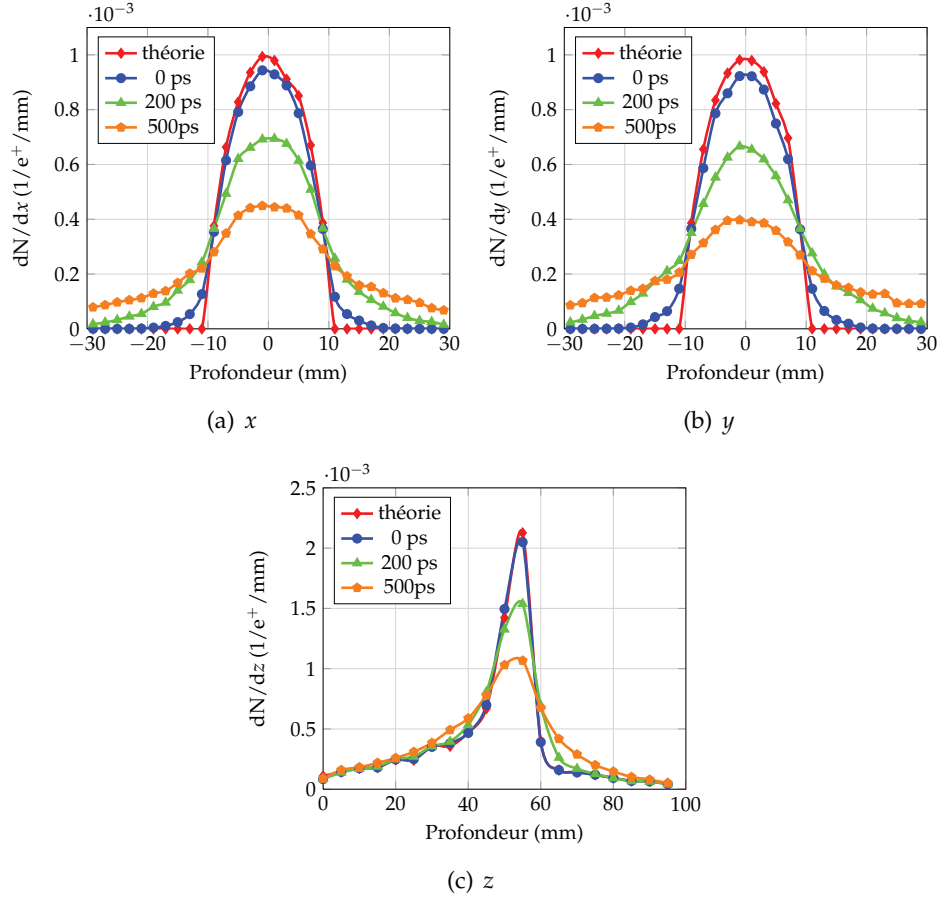


FIGURE 5.18 – Coordonnées des lieux d'annihilation reconstruites selon l'algorithme d-TOF en comparaison à celles de la distribution théorique dans le cas d'une distribution cylindrique centrée. L'effet de la résolution temporelle est présenté pour différentes valeurs : idéale (0 ps), 200 ps et 500 ps.

Pour chaque ligne de réponse, le vrai lieu d'annihilation est également enregistré. Les courbes rouges présentent les distributions des coordonnées des vrais lieux. Les courbes bleues, vertes et oranges sont obtenues par reconstruction selon la méthode d-TOF pour une résolution temporelle parfaite, de 200 ps et de 500 ps respectivement.

Cette méthode donne des résultats très satisfaisants lorsque l'on compare chacune des distributions reconstruites à la théorie. L'effet de la résolution temporelle se mesure à l'étalement des distributions en x et en y qui le sont davantage que les distributions injectées. Gardons bien à l'esprit qu'ici, les données simulées sont idéales. Seule une résolution temporelle en coïncidence est introduite. Il s'agit juste ici d'étudier l'effet du temps de vol sur les données reconstruites et d'en mesurer l'impact. La précision des données se dégrade assez rapidement à mesure que la

résolution temporelle augmente.

5.4.1.2 Distribution décentrée

Nous avons également considéré une distribution décentrée par rapport à l'axe de révolution du détecteur. La figure 5.19 présente le résultat de la reconstruction en comparaison avec la distribution théorique. On constate les mêmes effets d'étalement des distributions en x et en y , liés à la résolution temporelle.

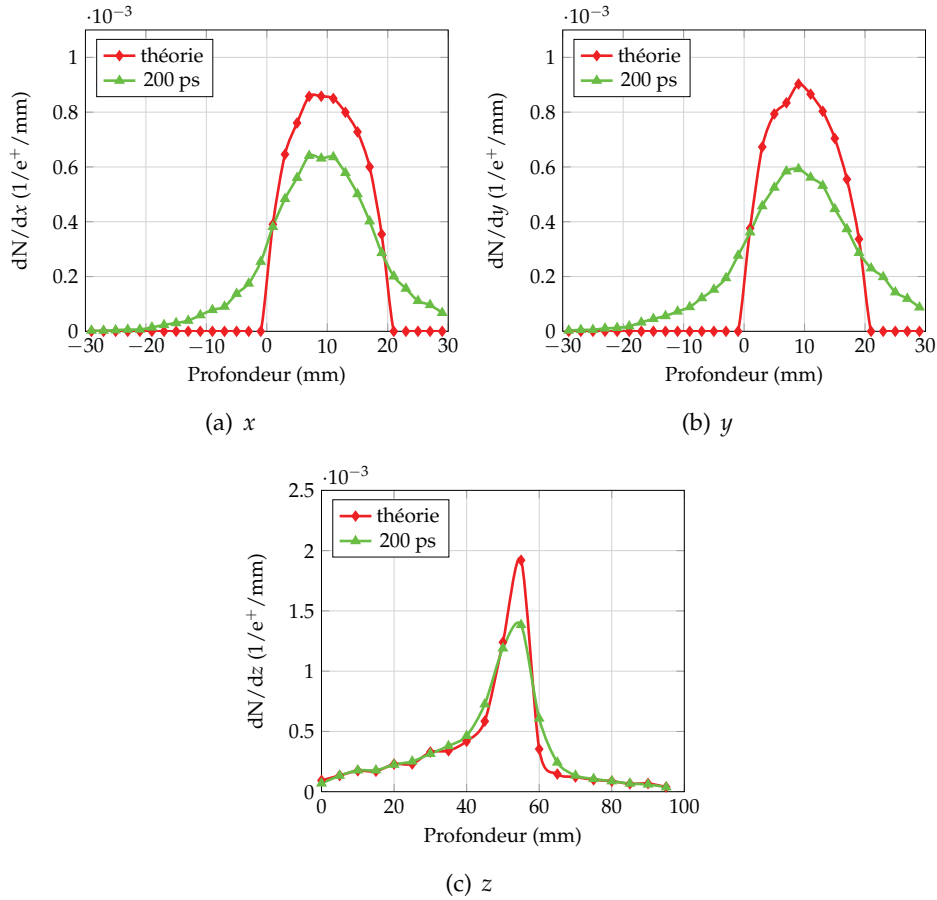


FIGURE 5.19 – Coordonnées des lieux d'annihilation reconstruites selon l'algorithme d-TOF en comparaison à celles de la distribution théorique dans le cas d'une distribution cylindrique décentrée.

Les distributions reconstruites concordent sans ambiguïté avec la théorie, notamment en profondeur.

Cependant, peut-on imaginer une méthode compatible avec une reconstruction rapide, ligne de réponse par ligne de réponse, qui n'utilise pas l'information du temps de vol. En effet, des résolutions temporelles de l'ordre de 200 ps (FWHM), relèvent encore du défi technologique.

C'est pourquoi nous avons imaginé une méthode de reconstruction géométrique, basée sur le calcul du point d'approche minimale entre l'axe du faisceau et chacune des lignes de réponses, compatible avec une reconstruction événement par événement.

5.4.2 Méthode du point d'approche minimale

A la différence de la TEP pour la médecine nucléaire, les émetteurs de positon induits par un faisceau d'ions ont une grande probabilité d'être localisés à son voisinage. Autrement dit, les émetteurs de positon sont confinés à l'intérieur d'un volume défini par le faisceau.

L'utilisation de cette donnée permet de restreindre le domaine du lieu d'annihilation à un segment de la ligne de réponse. Supposons que l'on irradie une cible avec un faisceau **étroit de symétrie de révolution centré en (x_0, y_0)** dans le plan transverse à la direction d'incidence du faisceau. Le lieu d'annihilation appartient à la ligne de réponse. L'égalité vectorielle qui relie le lieu d'annihilation C et la ligne de réponse définie par les lieux d'interaction A et B de chacun des photons s'écrit :

$$\lambda \overrightarrow{AB} = \overrightarrow{AC} \quad (5.11)$$

Les équations paramétriques de la droite dans l'espace à 3 dimensions s'écrivent :

$$\begin{cases} x_C = x_A + \lambda (x_B - x_A) \\ y_C = y_A + \lambda (y_B - y_A) \\ z_C = z_A + \lambda (z_B - z_A) \end{cases} \quad (5.12)$$

Pour un faisceau infiniment étroit, le lieu d'annihilation est très proche l'axe du faisceau (en tenant compte du parcours des positons). Il s'agit alors de trouver le lieu appartenant à la ligne de réponse, le plus proche de la droite définissant le passage du faisceau. Géométriquement, il s'agit du point tangent entre la ligne de réponse et un cylindre fictif, dont l'axe de révolution coïncident avec l'axe du faisceau et dont le rayon \mathcal{R} est cette distance d'approche minimale.

La figure 5.20 illustre ce concept du point d'approche minimale. On cherche donc à déterminer la valeur du paramètre λ telle que :

$$(x_C - x_0)^2 + (y_C - y_0)^2 = \mathcal{R}^2 \quad (5.13)$$

où \mathcal{R} est la distance d'approche minimale séparant l'axe du faisceau et la ligne de réponse.

On obtient alors un polynôme du second degré en λ tel que :

$$\alpha \lambda^2 + \beta \lambda + \gamma = 0 \quad (5.14)$$

avec

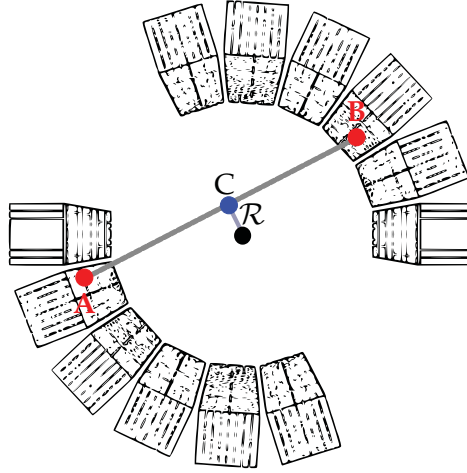


FIGURE 5.20 – Principe du calcul géométrique, on cherche le point tel que la distance \mathcal{R} soit la plus petite.

$$\begin{cases} \alpha = (x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2 \\ \beta = 2[(x_2 - x_1)(x_1 - x_0) + (y_2 - y_1)(y_1 - y_0)] \\ \gamma = x_1^2 + y_1^2 + x_0^2 + y_0^2 - 2(x_0x_1 + y_0y_1) - \mathcal{R}^2 \end{cases} \quad (5.15)$$

Le point de tangence est la racine double de l'équation, si bien que :

$$\lambda = -\frac{\beta}{2\alpha} \quad (5.16)$$

Ainsi, les coordonnées calculées du point C sont :

$$\begin{cases} x_C = x_A - \frac{\beta}{2\alpha}(x_B - x_A) \\ y_C = y_A - \frac{\beta}{2\alpha}(y_B - y_A) \\ z_C = z_A - \frac{\beta}{2\alpha}(z_B - z_A) \end{cases} \quad (5.17)$$

On assimile alors le point C avec le vrai lieu d'annihilation.

La figure 5.21 montre le résultat de la reconstruction des coordonnées d'annihilation pour un faisceau cylindrique de 1 mm de rayon. Ce résultat montre que ce calcul géométrique reproduit de manière très satisfaisante la distribution longitudinale des émetteurs de positon. Les autres coordonnées ne figurent pas étant donnée l'étroitesse du faisceau.

5.4.2.1 Distribution cylindrique centrée

Lorsque l'on considère un faisceau large, la correspondance entre le lieu reconstruit et le lieu d'annihilation n'est plus aussi évidente. En effet, le segment auquel appartient le lieu d'annihilation est d'autant plus grand que le faisceau est

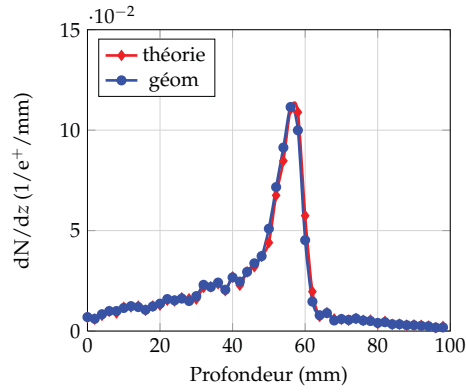


FIGURE 5.21 – Distribution longitudinale reconstruite des radionucléides émetteurs de positon par la méthode du point d’approche minimale en comparaison à la distribution théorique dans le cas d’une distribution étroite et centrée.

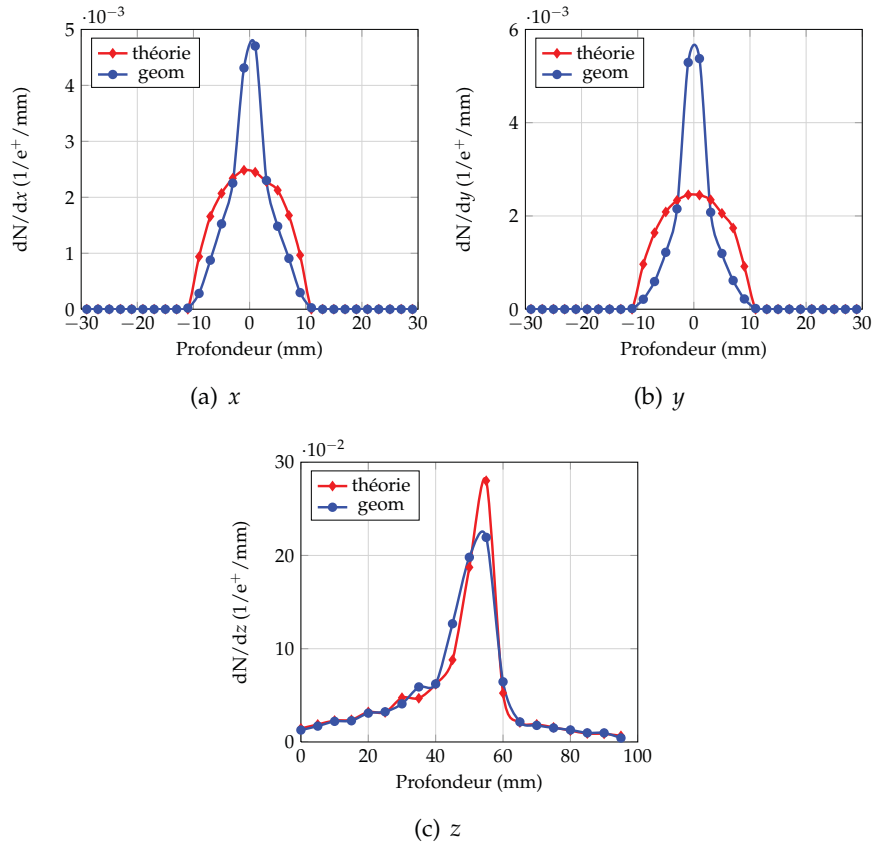


FIGURE 5.22 – Lieux d’annihilation reconstruits par la méthode du point d’approche minimale par rapport aux lieux théoriques pour une distribution large de 10 mm de rayon et centrée.

large. Aussi, il existe une indétermination du lieu d'annihilation liée à cette hypothèse de l'approche minimale. Nous pouvons le constater à partir de la figure 5.22. Il s'agit de la distribution reconstruite des lieux d'annihilation pour une distribution cylindrique centrée par rapport à l'axe de révolution du tomographe.

Alors que la distribution de la coordonnée z relative à la direction d'incidence est assez bien reconstruite, les distributions des coordonnées x et y , relatives au plan transverse sont plus « piquées ». En effet, la distance minimale d'approche conduit à privilégier les lieux proches de l'axe du faisceau. Malgré cette indétermination dont les conséquences sont flagrantes dans le plan transverse, la dimension longitudinale est reproduite de manière satisfaisante. Il s'agit là d'un point important car c'est cette direction qui est porteuse de l'information balistique.

5.4.2.2 Distribution cylindrique décentrée

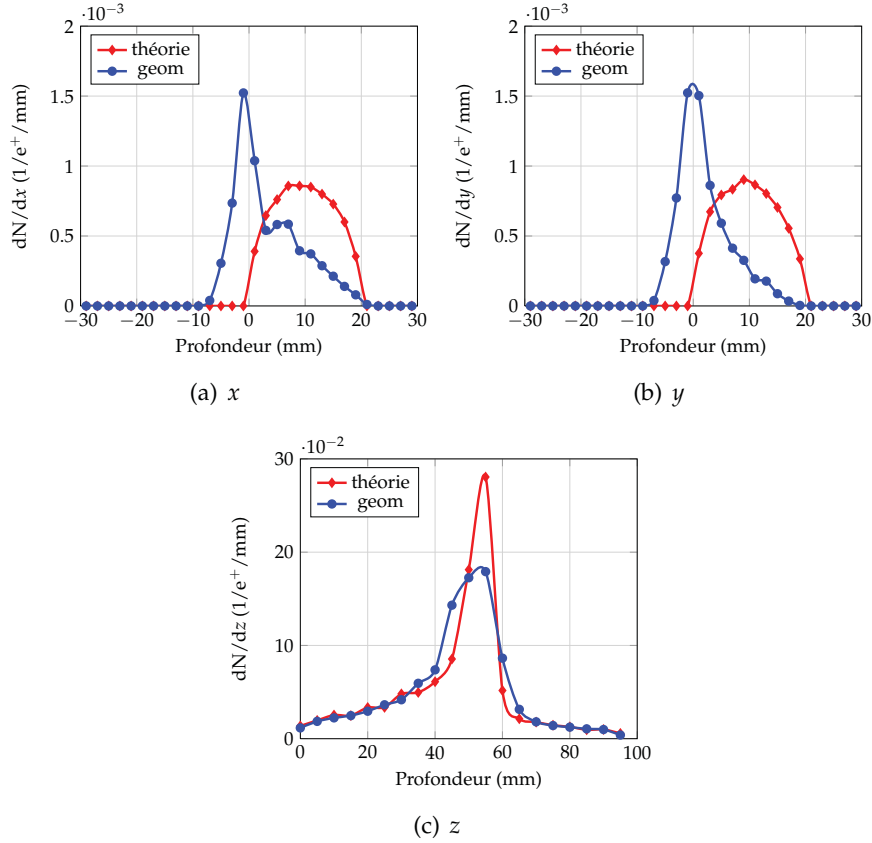


FIGURE 5.23 – Lieux d'annihilation reconstruits selon la méthode du point d'approche minimale par rapport aux lieux théoriques pour une distribution large de 10 mm de rayon et décentrée de 10 mm en x et en y .

Considérons maintenant le cas d'un distribution induite par un faisceau distribué uniformément selon un cylindre de 20 mm de section dont l'axe principal est

décalé de 10 mm en x et en y . La figure 5.23 présente les résultats de la reconstruction, qui ne sont pas très satisfaisants.

Rappelons que cette approche minimale repose sur l'hypothèse que l'axe de révolution du faisceau est connu. Il s'agit des coordonnées (x_0, y_0) introduites un peu plus haut (cf. équation 5.13). Sachant que la méthode recherche les coordonnées des points les plus proches de cet axe-ci, il n'est pas surprenant de constater que les distributions des coordonnées x et y présentent un maximum en $x = x_0$ et $y = y_0$.

Pour remédier à cela, nous rajoutons l'hypothèse supplémentaire que la coordonnée de l'axe du faisceau, dans le plan transverse à la direction d'incidence, est la moyenne des lieux reconstruits dans ce même plan transverse. Ainsi, tous les n points reconstruits, on recalcule (x_0, y_0) :

$$\begin{cases} x_0 = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \\ y_0 = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n} \end{cases} \quad (5.18)$$

Dans le cas d'un détecteur constitué de couronnes incomplètes, il a forcément une perte d'information. **De fait, cette méthode de recentrage a été étudiée dans un premier temps, dans le cas d'un détecteur constitué de couronnes complètes.** La géométrie générale a été agrémentée de blocs supplémentaires afin de combler les vides.

La figure 5.24 présente les distributions reconstruites, dans le cas d'un détecteur complet, en incluant le calcul du recentrage des coordonnées de l'axe du faisceau. On constate qu'il y a un léger écart de l'ordre du mm dans le plan transverse. Mais, ceci mis à part, cette méthode de recentrage permet sans ambiguïté de restaurer les distributions reconstruites de manière satisfaisante par rapport aux distributions à la source.

La figure 5.25 présente les distributions des coordonnées des lieux d'annihilation reconstruites, incluant le calcul de recentrage, pour le détecteur initial (cf. figure 5.1), à couronnes incomplètes. On note un décalage marqué persistant au niveau des coordonnées transverses. Ceci est principalement lié à la perte d'information induite par la géométrie du détecteur. Cependant, il est toutefois remarquable de constater que le profil longitudinal reproduit assez bien la distribution originale.

Concernant le contrôle en ligne, la mesure du parcours est un critère pertinent de la qualité du traitement. En effet, les protocoles de contrôle du positionnement permettent usuellement d'assurer leur reproductibilité d'une fraction à l'autre. Les modifications anatomiques à l'origine des modifications de parcours sont plus difficilement quantifiables. C'est pourquoi la dimension longitudinale est cruciale, alors que le contrôle dans le plan transverse est d'emblée contraint, quelque soit le positionnement, par le collimateur (irradiation passive) ou par le système d'asservissement du balayage du faisceau (irradiation active).

Même si l'information reconstruite relative au plan transverse n'est pas complè-

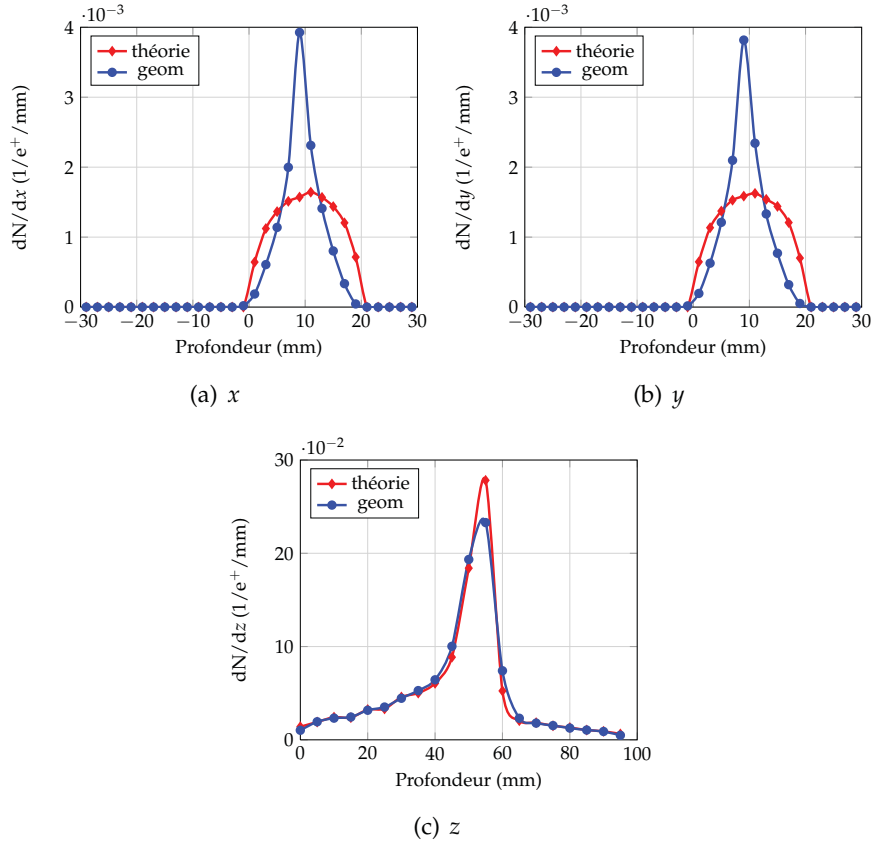


FIGURE 5.24 – Lieux d’annihilation reconstruits selon la méthode du point d’approche minimale incluant le calcul de recentrage ($n=100$), pour un détecteur complet, par rapport aux lieux théoriques pour le cas d’une distribution large de 10 mm de rayon, et décentrée de 10 mm en x et en y .

tement fidèle à la forme théorique, notons toutefois que l’étalement et le centre des distributions reconstruites coïncident avec celui de la distribution théorique. Nous allons exploiter cette méthode de reconstruction des données simulées dans le cas des deux configurations d’irradiation définies plus haut.

Lors de la section concernant la méthode d-TOF, même avec 500 ps de résolution temporelle en coïncidence, nous étions capable de déterminer le centre du faisceau. Une méthode alternative consisterait en une approche qui combinerait l’information du temps de vol pour le recentrage et la méthode du point d’approche minimale pour la reconstruction des coordonnées.

5.5 Applications aux données simulées

Cette partie est destinée à utiliser la méthode de reconstruction géométrique du point d’approche minimale que nous venons de présenter, dans le cas où la statistique d’émission est contrainte par une dose physique donnée.

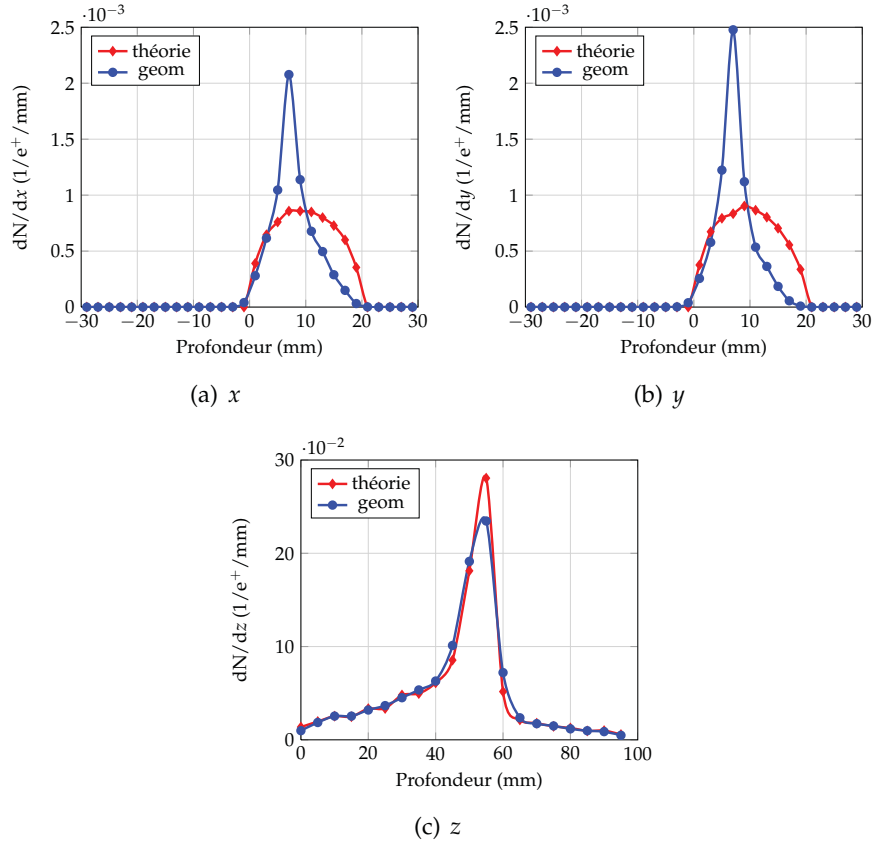


FIGURE 5.25 – Lieux d’annihilation reconstruits selon la méthode du point d’approche minimale incluant le calcul de recentrage, pour un détecteur incomplet, par rapport aux lieux théoriques pour le cas d’une distribution large de 10 mm de rayon, et décentrée de 10 mm en x et en y .

L’idée est d’étudier l’effet de la statistique sur les données reconstruites et ce que l’on peut extraire de ces données au cours de l’irradiation.

Dans les simulations, réalisées, la résolution en énergie à 511 keV est fixée à 15 % (FWHM) et la résolution temporelle en coïncidence à 6 ns (FWHM). En conséquence, les coupures à 3σ en énergie et en temps ont pour valeur [460 keV ; 560 keV] et ± 7 ns.

Pour chacune des configurations nous procéderons, de la manière suivante. Dans un premier temps, les données relatives à la phase de décroissance de la cible seront reconstruites, ce qui permet de constituer un profil de référence, sans bruit prompt.

Les données relatives à la phase d’activation seront traitées dans un second temps.

5.5.1 Irradiation par ions carbone

La tumeur est irradiée, conformément aux paramètres d'irradiation définies par le calcul du pic de Bragg étalé (cf. section 5.2.2).

Nous commencerons par étudier les données relatives à la décroissance de la cible, c'est-à-dire après les 50 s d'activation. A ce titre, considérons la figure 5.26. Il s'agit des profils reconstruits pour les données relatives à phase de décroissance du volume irradié. Les profils ont été normalisés par rapport à leur maximum, afin de mieux comparer leur forme.

Précédemment, nous nous étions intéressés à la comparaison des lieux d'annihilation reconstruits, par rapport la distribution des lieux d'annihilation vus par le dispositif. Dans le cas présent, la courbe rouge représente la distribution théorique brute, c'est-à-dire non convoluée par la fonction de transfert du détecteur, et pour un temps infini de décroissance.

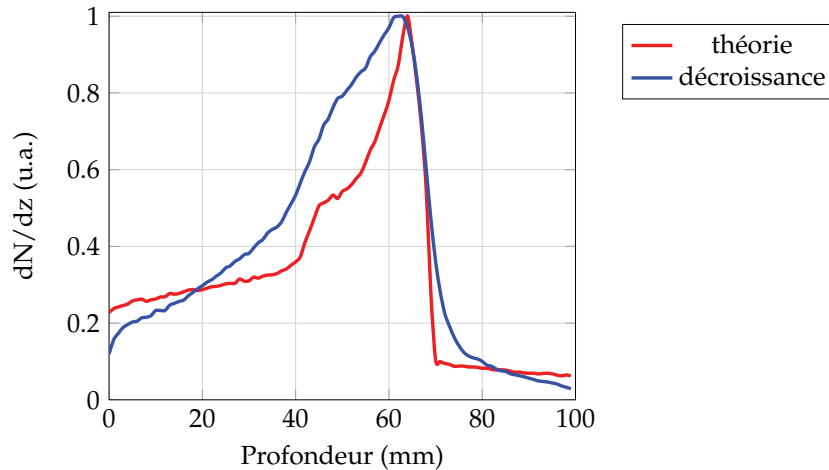


FIGURE 5.26 – Distribution longitudinale des lieux d'annihilation relatives à la décroissance. La courbe rouge est la distribution théorique, obtenue à partir des profils cumulés à chaque pas en énergie, pour un temps infini. La courbe bleue présente le profil reconstruit à partir des données de décroissance.

On note, la ressemblance entre les profils reconstruit et injecté, notamment dans la région distale, où la chute du profil reconstruit épouse correctement celle de la courbe de la distribution injectée. C'est à partir de cette courbe reconstruite que le parcours théorique est déterminé. Il ne s'agit pas du parcours des ions, mais d'une profondeur caractéristique de la chute d'activité, porteuse de l'information balistique.

La distribution longitudinale est fonction du temps. Pour un temps infini de décroissance, cette distribution est principalement déterminée par celle du ^{11}C . D'une part, il s'agit de l'isotope le plus abondant. D'autre part, il s'agit de celui qui a la plus longue période de désintégration.

Cependant, durant l'activation, la tendance change. En effet, l'activité totale durant l'activation est dominée par les isotopes à courte durée de vie comme le ^{10}C et l' ^{15}O (cf. figure 5.27).

La figure 5.27 (b) présente les distributions longitudinales pondérées par la contribution de chacune des espèces d'isotopes produites, cumulée pendant la phase d'activation. Ces diverses contributions sont ensuite sommées pour donner la distribution totale (courbe noire). L'information balistique durant la phase d'activation est contenue dans la distribution longitudinale du ^{10}C . Aussi, une acquisition en ligne consiste à mesurer principalement la distribution d'isotopes de courte période physique.

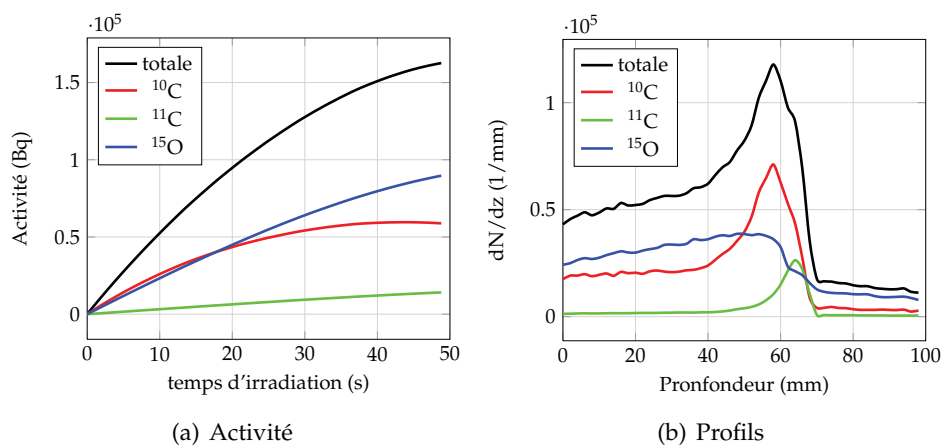


FIGURE 5.27 – Phase d'activation par ions carbone : (a) activité de la cible, (b) distributions longitudinales résultantes cumulées sur les 50 s d'irradiation.

Considérons maintenant le profil reconstruit à partir des données de la phase d'activation, présenté sur la figure 5.28. Précisons que parmi les données reconstruites, on compte des vraies coïncidences ainsi que des coïncidences promptes. La distribution longitudinale des émetteurs de positon reconstruite à partir des données relatives à la phase d'activation, c'est à dire induite au bout de 50 s d'irradiation, diffère de celle présentée en figure 5.26 (courbe bleue) :

- d'une part, les maximums des distributions reconstruites durant les phases d'activation et de décroissance ne coïncident pas. Ceci est lié au fait que durant la phase d'activation, le maximum de la distribution correspond à celle de la distribution du ^{10}C .
- d'autre part, le gradient de cette distribution à l'activation est moins bien marqué que celui relatif à la phase de décroissance. Il y a une proportion importante de lieux reconstruits au delà de la partie distale (au delà de 70 mm). La contribution des coïncidences promptes induit un bruit non négligeable qu'il est nécessaire de réduire afin de préserver l'information balistique.

Au cours de la section 5.3.2, nous avons détaillé la structure temporelle du faisceau : les ions carbone sont déversés par paquets toutes les 100 ns. Aussi, on

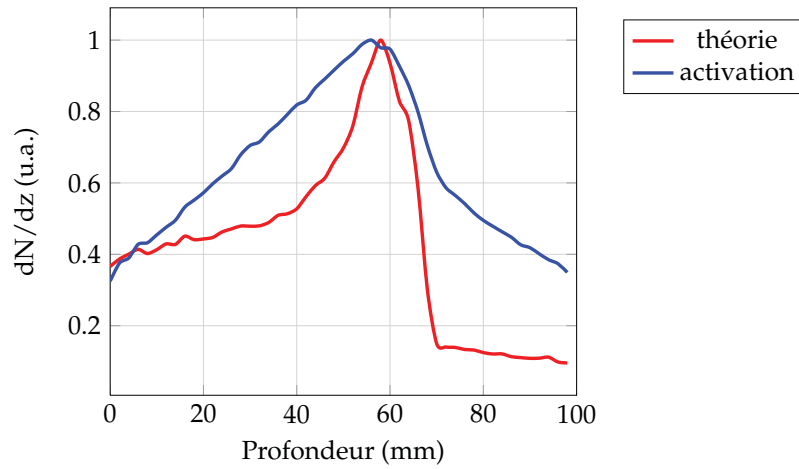


FIGURE 5.28 – Distribution longitudinale reconstruite à partir des données relatives à la phase d’activation.

peut envisager de supprimer toutes les coïncidences présentes dans un intervalle temporel synchrone du déversement des ions, compris entre 15 ns et 25 ns de l’intervalle temporel définissant la période de la RF.

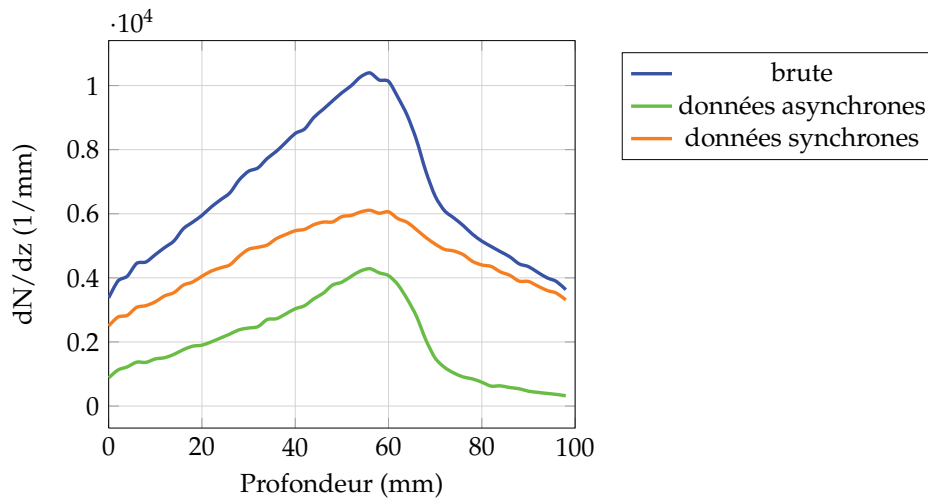


FIGURE 5.29 – Distributions longitudinales reconstruites à partir des données relatives à l’activation. La courbe bleue montre le profil reconstruit relatif aux données brutes. La courbe verte présente le spectre des lieux reconstruits après avoir coupé toutes les coïncidences synchrones au déversement des ions. Enfin, la courbe orange montre la distribution reconstruite des données synchrones au faisceau, anti-coupure sur le bruit prompt.

Les résultats de cette coupure temporelle sont visibles sur la figure 5.29. Après

avoir supprimé les données synchrones au faisceau, il ne reste en principe que des événements issus de la détection en coïncidence des γ d'annihilation.

La courbe verte présente le profil après avoir supprimé toutes les coïncidences promptes. Ceci constitue un lot de données asynchrones au déversement. La courbe orange montre la distribution des données synchrones au déversement. Alors que le profil des données asynchrones présente une chute marquée dans la région distale, les données synchrones ne présentent rien de particulier. On mesure ainsi le bénéfice de cette coupure. Bien qu'elle supprime 70 % des coïncidences totales, elle permet surtout de réhausser considérablement le gradient dans la région distale. En effet, dans les 30 % correspondants aux données asynchrones, 90% de ces données constituent du signal issue de la détection de bonnes coïncidences au sens de la TEP. Alors que ces bonnes coïncidences ne représentent à peine 7% des données synchrones.

On peut envisager une seconde coupure. Etant donné que le faisceau présente une section circulaire de 20 mm de rayon, l'activité β^+ est confinée à l'intérieur de ce cylindre. Ainsi, toutes les lignes de réponses n'intersectant pas ce cylindre ont de forte chance d'être de mauvaises coïncidences (cf. figure 5.30).

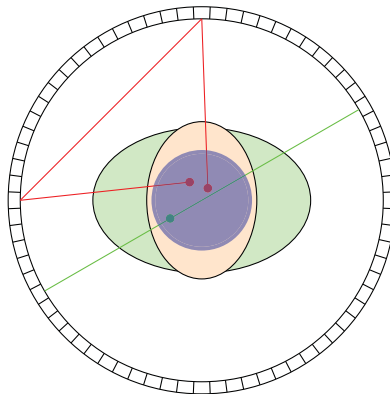


FIGURE 5.30 – Principe de la réjection géométrique : les lignes de réponse qui n'intersectent pas le cylindre représentant la section droite du faisceau (en bleu) sont rejetées.

L'effet de cette seconde coupure, présenté sur la figure 5.31, est similaire à l'effet de la coupure sur le déversement des ions. En effet, elle permet de supprimer 65 % des coïncidences totales. Ceci démontre que la majorité des lignes de réponse qui n'intersectent pas le cylindre définissant le passage du faisceau, sont des mauvaises coïncidences.

Cette conséquence est importante car elle permet d'identifier un critère supplémentaire de réjection des coïncidences promptes, qui est en principe indépendant de la structure temporelle du faisceau. Le tableau 5.14 résume l'effet des coupures sur les données reconstruites. L'effet de ces deux coupures sur les données est similaire. Dans une stratégie d'acquisition en ligne, il s'agit d'un critère tangible

permettant de réduire la contribution des coïncidences promptes.

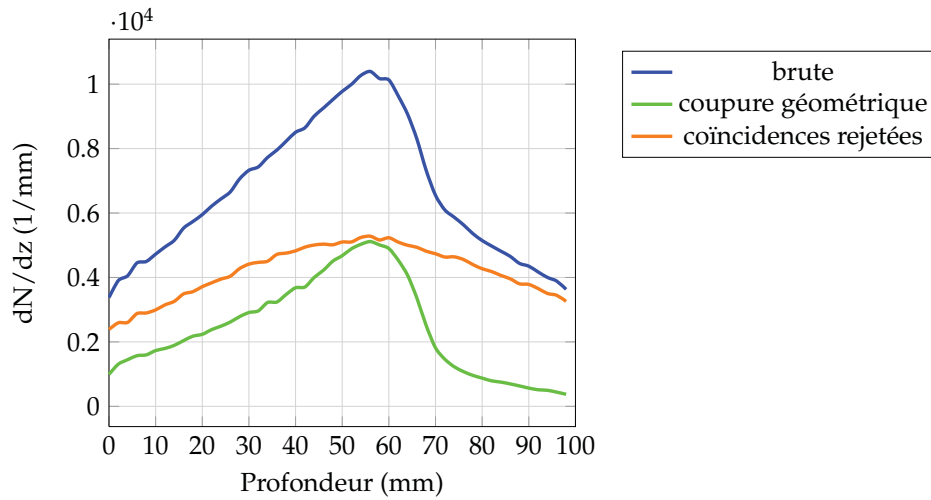


FIGURE 5.31 – Distributions longitudinales reconstruites à partir des données relatives à l’activation. La courbe bleue montre le profil reconstruit relatif aux données brutes. La courbe verte présente le spectre des lieux reconstruits après avoir coupé toutes les coïncidences dont les lignes de réponse n’intersectent pas le cylindre définissant le faisceau. Enfin, la courbe orange montre la distribution des données relatives aux lignes de réponse qui n’intersectent pas le cylindre définissant le faisceau.

TABLE 5.14 – Nombre de coïncidences reconstruites en fonction des différentes coupures effectuées sur le jeu de données.

Profil	nombre de coïncidences	fraction
brut	$6,6 \cdot 10^5$	100%
coupure temporelle	$2,0 \cdot 10^5$	30%
coupure géométrique	$2,4 \cdot 10^5$	36%

La figure 5.32 présente la superposition de la distribution des isotopes émetteurs de positon théorique, induite lors de l’irradiation (courbe bleue), aux distributions reconstruites après coupure sur le temps de déversement des ions (courbe rouge), et après coupure sur l’étalement de la distribution dans le plan transverse (courbe verte). Globalement, la chute des profils reconstruits épouse celle du profil théorique. Ainsi ces deux coupures réduisent la contribution prompte et restaure l’information balistique contenue dans les profils reconstruits.

Après avoir identifié des coupures permettant de réduire la contribution des coïncidences promptes, nous nous sommes intéressés à extraire l’information balistique à partir des profils reconstruits. Pour cela, nous avons introduit une définition arbitraire du parcours. Aussi, nous définissons le parcours, \mathcal{P} , comme suit :

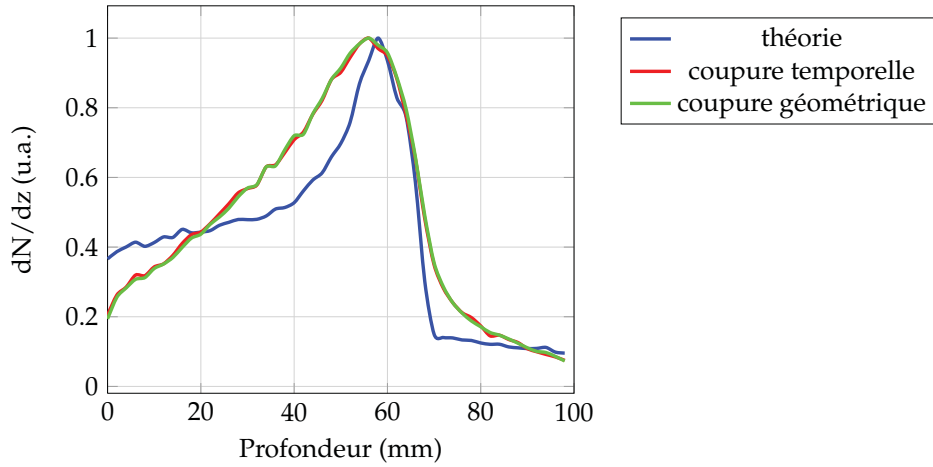


FIGURE 5.32 – Distributions longitudinales reconstruites des données relatives à l’activation.

$$\mathcal{P} = \frac{z_{40\%} + z_{80\%}}{2} \quad (5.19)$$

Rappelons que ce parcours ne correspond pas à celui des ions primaires, mais à une profondeur caractéristique de la chute de la distribution longitudinale, porteuse de l’information balistique. Il s’agit de la moyenne entre la profondeur correspondant à 40 % et à 80 % du maximum, dans la région de la chute de la distribution. Ces valeurs relèvent d’un choix purement arbitraire. On pourrait envisager de calculer la profondeur correspondant à une inflexion. Cependant, rien ne garantit que les profils reconstruits possèdent les bonnes propriétés mathématiques. Selon ce critère choisi, le parcours que l’on détermine à partir de la courbe reconstruite relative à la décroissance est $\mathcal{P}=67,5$ mm. Le tableau 5.15 résume les valeurs des parcours pour les différentes courbes des figures 5.26, 5.29 et 5.31.

TABLE 5.15 – Parcours, \mathcal{P} , déterminé à partir des différents profils reconstruits

Profil	\mathcal{P} (mm)
décroissance	67,5
activation, brut	79
activation, coupure temporelle	66,5
activation, coupure géométrique	66,5

A partir du tableau 5.15, on remarque qu’après avoir nettoyé les évènements, les valeurs des parcours déterminés sont compatibles avec la valeur calculée pendant la décroissance.

Le fait de supprimer l’ensemble des évènements produits dans la fenêtre temporelle correspondant au déversement des ions implique également la suppression des évènements issus de la désintégration β^+ .

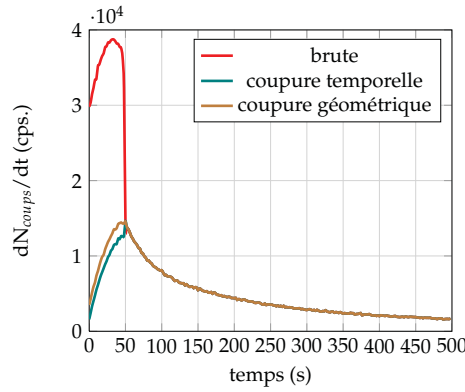


FIGURE 5.33 – Evolution du taux brut de comptage en coïncidence en fonction du temps, pour différentes coupures (temporelle et géométrique).

Ceci conduit à une discontinuité dans la courbe d’activité mesurée, que l’on peut observer sur la figure 5.33. Elle peut être corrigée par un facteur $\gamma = 1/(1 - \alpha)$, où α est la proportion de bonnes coïncidences présentes dans la fenêtre temporelle telle que $\alpha = t_p/T_{RF}$. t_p est la largeur de la fenêtre temporelle de coupure et T_{RF} est l’intervalle temporel définissant la période du faisceau.

Nous allons nous intéresser dans ce qui suit à l’effet de la statistique sur la précision du parcours. Autrement-dit, comment évolue le parcours reconstruit en fonction du temps d’acquisition ? Considérons à ce titre la figure 5.34 et le tableau 5.16.

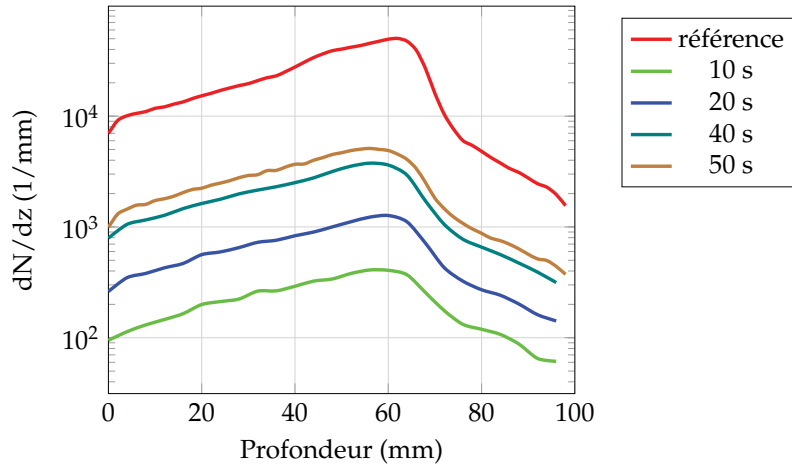


FIGURE 5.34 – Distributions longitudinales des émetteurs de positons reconstruites, à partir des données d’activation et pour différents temps d’acquisition.

La figure 5.34 montre l’évolution des profils reconstruits pour différents temps d’acquisition, avec une coupure géométrique. Le tableau 5.16 résume, de manière

quantitative, l'évolution du parcours reconstruit en fonction du temps ainsi que la fraction de la statistique totale associée aux différentes acquisitions.

TABLE 5.16 – Evolution du taux de coïncidences en fonction de temps relativement aux courbes de la figure 5.34.

temps (s)	Nombre de coïncidences	fraction de la statistique totale	\mathcal{P} (mm)
10	$\sim 2,5 \cdot 10^4$	$\sim 0,012$	70
20	$\sim 6,9 \cdot 10^4$	$\sim 0,034$	68,5
40	$\sim 1,9 \cdot 10^5$	$\sim 0,095$	67
50	$\sim 2,6 \cdot 10^5$	$\sim 0,13$	66,5
∞	$\sim 2 \cdot 10^6$	1	67,5

Dans l'ensemble, les parcours reconstruits sont peu dispersés par rapport au parcours que l'on peut reconstruire pour une acquisition de référence (temps d'acquisition « infini »). En effet, les parcours se dispersent autour de 67,5 mm avec un écart de ± 1 mm. Ceci est remarquable, car en dépit des fluctuations statistiques, le parcours reconstruit ne semble pas en être affecté. De plus, les informations balistiques que l'on peut extraire durant l'activation, portée essentiellement par le ^{10}C , et durant la décroissance, portée par le ^{11}C sont redondantes.

Cet aspect est intéressant car il démontre que la qualité de l'information reconstruite en ligne est peu affectée par le temps de construction de la distribution longitudinale des radionucléides émetteurs de positon.

D'après ces données de simulations, il est possible d'extraire une information balistique au cours de l'irradiation, malgré la forte contribution du bruit prompt.

5.5.2 Irradiation par protons

Les paramètres ont été déterminés à partir du calcul du pic étalé (cf. section 5.2.3).

Identiquement à la configuration précédente, on s'intéresse d'abord à la distribution reconstruite relativement à la phase de décroissance (cf. figure 5.35). A la différence de la distribution des émetteurs β^+ induits par un faisceau d'ions carbone, la chute de celle induite par un faisceau de protons est moins marquée. On retrouve facilement la chute de la distribution, relative à la tranche distale, mais le gradient relatif à la tranche proximale est peu marqué.

La distribution longitudinale des isotopes émetteurs de positon varie en fonction du temps. Afin de déterminer la forme de cette distribution juste après irradiation, on détermine la contribution absolue de chacune des espèces d'isotopes à l'activité totale. La figure 5.36 présente les différentes courbes d'activité des différentes espèces d'isotopes émetteurs de positon ainsi que les distributions longitudinales de ces différents isotopes pour la phase d'activation. Ce sont les isotopes de courte période physique qui restent dominants sur la période d'activation.

A la différence de la configuration précédente, c'est l' ^{15}O qui porte l'information balistique, car il est dominant sur la phase d'activation.

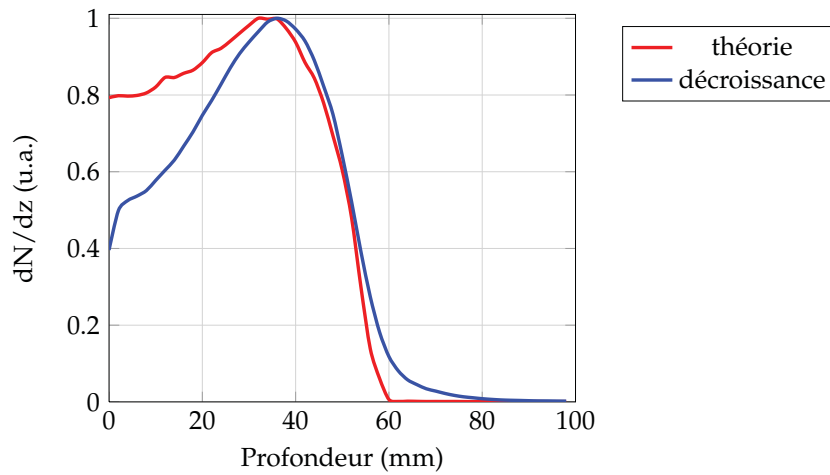


FIGURE 5.35 – Profils longitudinaux de la distribution des émetteurs de positon pour les données relatives à la décroissance. La courbe rouge est la distribution injectée alors que la courbe bleue présente le profil reconstruit à partir des données de décroissance.

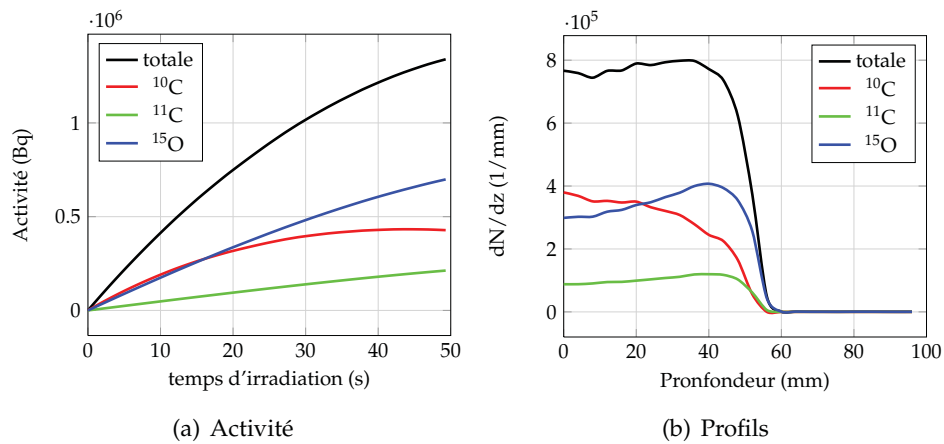


FIGURE 5.36 – Phase d'activation par protons : (a) activité de la cible, (b) distributions longitudinales résultantes cumulées sur les 50 s d'irradiation.

La figure 5.37 présente le profil reconstruit à partir des données relatives à la phase d'activation. La contribution prompte diminue le gradient du profil dans la région distale, tout comme dans la configuration d'irradiation par ions carbone.

On mesure ainsi, de manière concrète, l'impact des mauvaises coïncidences sur les données reconstruites. L'information que l'on souhaite extraire est d'ordre balistique. Les coïncidences promptes constituent du bruit à l'origine d'une diminution du gradient du profil reconstruit dans la partie distale.

Nous avons supprimé dans un premier temps, toutes les coïncidences syn-

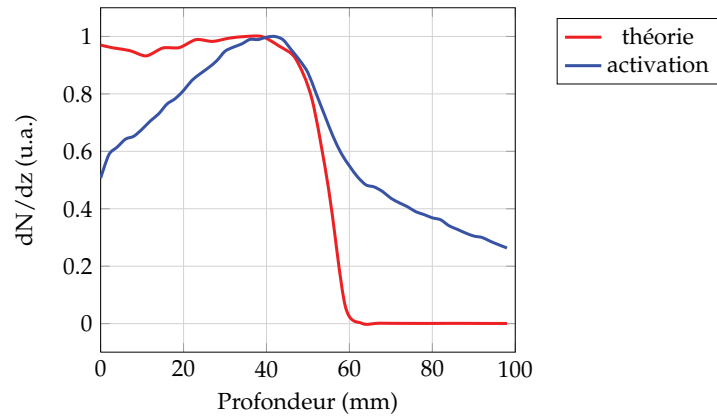


FIGURE 5.37 – Profil longitudinal reconstruit à partir des données relatives à la phase d’activation.

chrones au déversement des ions. Dans ce cas, cela revient à couper toutes les coïncidences comprises dans une fenêtre de 5 ns dans l’intervalle temporel définissant la période du faisceau. Le résultat est appréciable sur la figure 5.38.

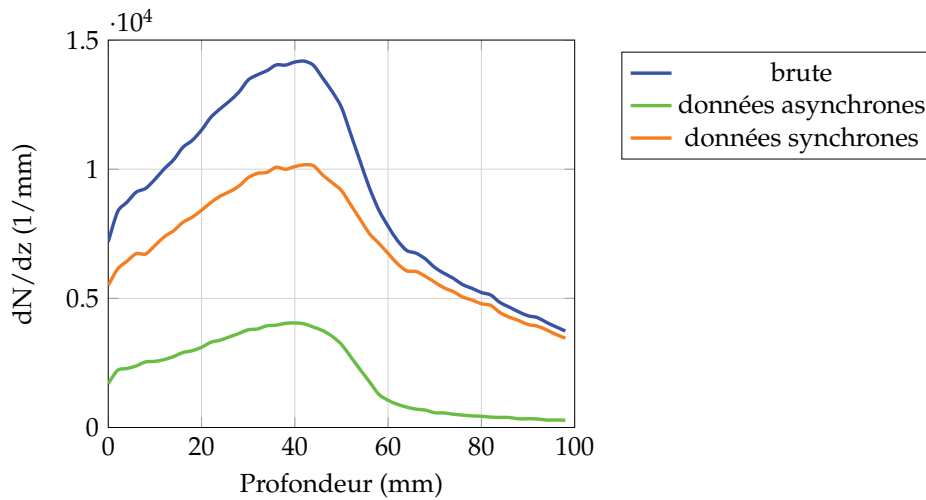


FIGURE 5.38 – Distributions longitudinales reconstruites à partir des données relatives à l’activation. La courbe bleue montre le profil reconstruit relatif aux données brutes. La courbe verte présente le spectre des lieux reconstruits après avoir coupé toutes les coïncidences synchrones au faisceau. Enfin, la courbe orange montre la distribution reconstruite des données synchrones au faisceau.

Cette coupure supprime 77% des coïncidences, parmi lesquelles on compte des coïncidences promptes et des bonnes coïncidences. Cependant, la proportion de bonnes coïncidences supprimées est supérieure à celle de la configuration d’ir-

radiation par ions carbone. En effet, on estime qu'environ 50 % des bonnes coïncidences sont contenues dans la fenêtre de coupure, car cette fois-ci, le coefficient $\alpha = t_p/T_{RF}$ est égale à 50% ($t_p=5$ ns et $T_{RF}=10$ ns). Cependant, il est possible de corriger cette perte par un facteur $\gamma = 1/(1 - \alpha)$.

On peut également supprimer toutes les coïncidences telles que les lignes de réponse associées n'intersectent pas le cylindre défini par le faisceau (cf. figure 5.39). Cette fois-ci, la coupure géométrique permet de rejeter 60% des coïncidences. Elle préserve davantage les coïncidences vraies présentes dans l'intervalle temporel synchrone au déversement des protons. Le rapport signal-sur-bruit est meilleur dans ce cas.

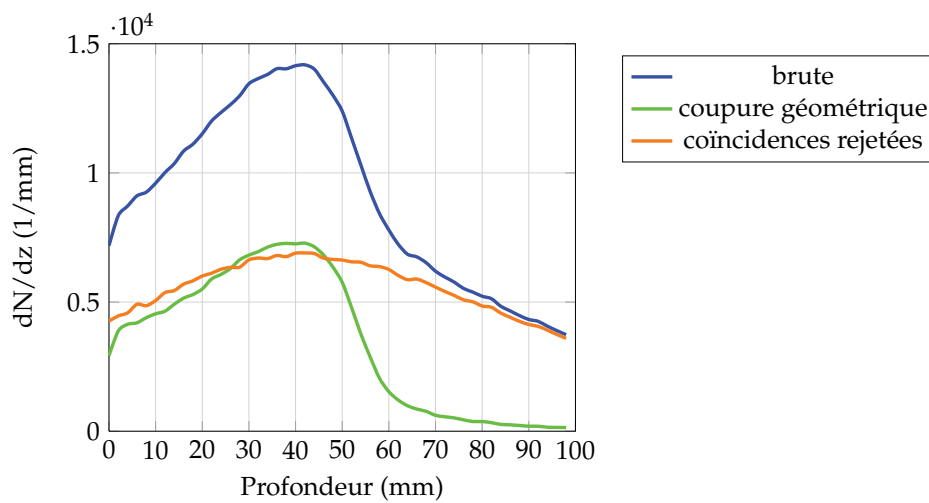


FIGURE 5.39 – Distributions longitudinales reconstruites à partir des données relatives à l'activation. La courbe bleue montre le profil reconstruit relatif aux données brutes. La courbe verte présente le spectre des lieux reconstruits après avoir coupé toutes les coïncidences dont les lignes de réponse n'intersectent pas le cylindre définissant le faisceau. Enfin, la courbe orange montre la distribution des données rejetées par cette coupure géométrique.

Le tableau 5.17 résume l'effet des coupures sur le taux d'évènements acceptés. Alors que les deux coupures étaient équivalentes pour la structure temporelle de la configuration d'irradiation par ions carbone, cette fois-ci, la coupure géométrique préserve davantage les bonnes coïncidences, ce qui réhausse le rapport signal-sur-bruit.

On peut également apprécier l'effet de ces coupures sur les courbes d'activation/décroissance (cf. figure 5.40). La discontinuité introduite par la coupure temporelle est d'autant plus marquée, conséquence de la suppression des bonnes coïncidences présentes dans l'intervalle temporel coupé. Cette discontinuité peut être corrigée par le facteur γ défini plus haut.

Calculons, pour ces différentes coupures, le parcours associé. Le tableau 5.18

TABLE 5.17 – Nombre de coïncidences reconstruites en fonction des différents coupures effectuées sur le jeu de données.

Profil	nombre de coïncidences	fraction
brut	9.10^5	100%
coupure temporelle	$2,0.10^5$	$\sim 23\%$
coupure géométrique	$3,5.10^5$	$\sim 40\%$

présente ces différentes valeurs. Précisons que nous avons utilisé la même définition du parcours que précédemment. Ces deux coupures permettent d’extraire des valeurs de parcours identiques.

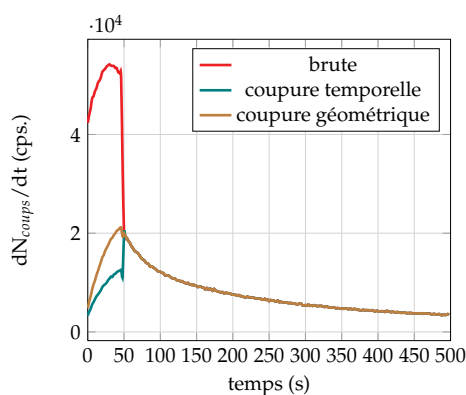


FIGURE 5.40 – Evolution du taux de comptage en coïncidence en fonction du temps, pour différentes coupures (temporelle et géométrique).

TABLE 5.18 – Parcours, \mathcal{P} , déterminé à partir des différents profils reconstruits

Profil	\mathcal{P} (mm)
décroissance	49
activation, brut	63
activation, coupure géométrique	52
activation, coupure temporelle	52

Ceci est confirmé par la figure 5.41 qui présente une comparaison en forme des profils reconstruits et théoriques pour la période d’activation. Non seulement la chute des profils reconstruits épouse celle du profil théorique, mais les deux profils reconstruits sont similaires en forme.

Etudions maintenant l’impact de la statistique sur la qualité des données reconstruites. La figure 5.42 présente différents profils reconstruits pour différents temps d’acquisition.

Le tableau 5.19 présente les valeurs des parcours pour différents temps d’acquisition. On note une plus grande variabilité des parcours reconstruits, malgré une

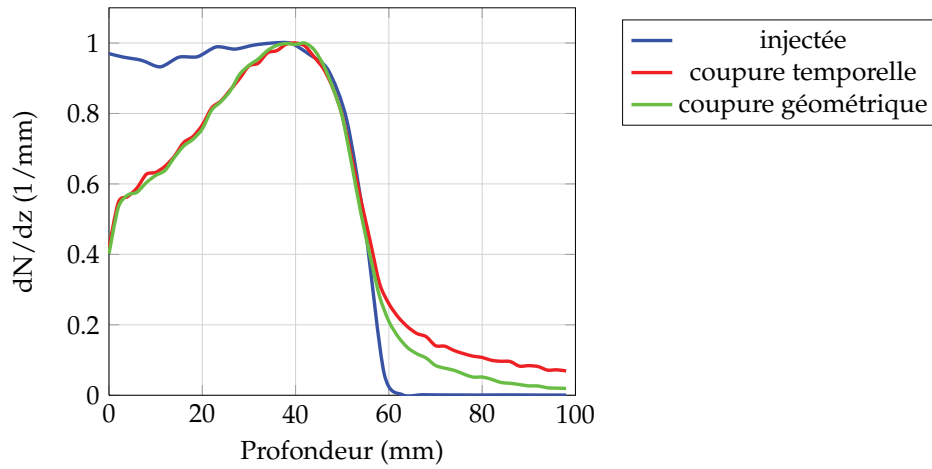


FIGURE 5.41 – Comparaison en forme du profil théorique (courbe bleue) avec ceux reconstruits à partir des données d’activation, étant donnée la coupure sur le déversement des ions (courbe rouge) et celle sur l’étalement de la distribution des lieux reconstruits dans le plan transverse à la direction d’incidence (courbe verte).

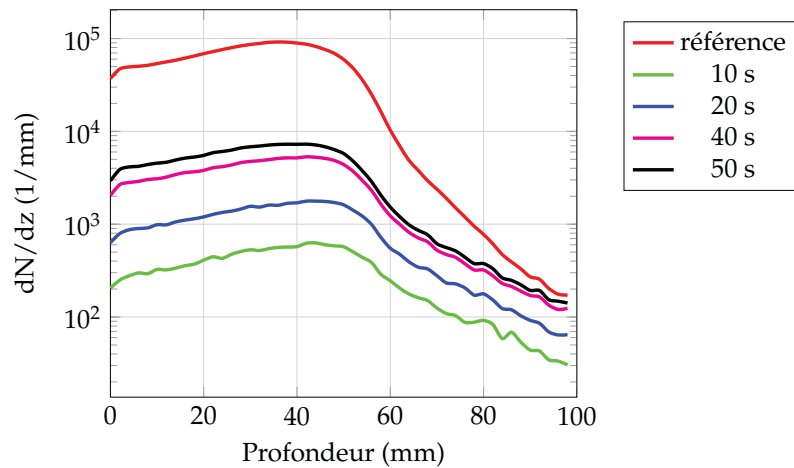


FIGURE 5.42 – Profils longitudinaux de la distribution des émetteurs de positons pour les données relatives à l’activation, pour différents temps d’acquisition.

certaine convergence. Ceci est essentiellement la conséquence du faible gradient qui caractérise la chute d’activité dans la tranche distale.

Rappelons que les émetteurs de positon résultent uniquement de la fragmentation des noyaux de la cible. Aussi, la corrélation entre la chute d’activité et les parcours des ions primaires est moins marquée, en raison d’un effet de seuil régissant les réactions nucléaires. De plus, la chute d’activité est elle-même nettement moins marquée.

Une récente étude reportée par Harald Paganetti [Paganetti, 2012] fait état des différents marges de sécurité prises lors de la planification de traitement en protonthérapie. Ces marges vont de 2,5% du parcours + 1 mm à 3,5% du parcours + 3 mm. De plus le parcours est défini comme étant la profondeur associée à 90 % de la dose maximale au pic de Bragg pour des raisons historiques. On pourrait envisager une seconde définition du parcours correspondant à la profondeur associée à 80% de la dose maximale au pic de Bragg. A cette profondeur, 50% des protons primaires se sont arrêtés en raison du straggling. Dans ces circonstances, d’après le plan de traitement fictif calculé, les marges de sécurité associées pourraient être comprises entre 3 mm et 5 mm. Le degré de variation de la profondeur associée à la chute d’activité est de l’ordre des marges prévisionnelles fixées.

TABLE 5.19 – Evolution du taux de coïncidences en fonction de temps relativement aux courbes de la figure 5.42.

temps (s)	nombre de coïncidences	fraction de la statistique totale	\mathcal{P} (mm)
10	$\sim 4.10^4$	$\sim 0,01$	55
20	$\sim 1.10^5$	$\sim 0,02$	54
40	$\sim 3.10^5$	$\sim 0,07$	53
50	$\sim 3,9.10^5$	$\sim 0,1$	52
∞	$\sim 4.10^6$	1	49

A retenir : Nous retiendrons de cette étude trois points essentiels. Premièrement, la reconstruction des données en ligne est envisageable selon une méthode géométrique. Deuxièmement, la contribution des coïncidences promptes peut être diminuée par le biais de coupures sur le temps de déversement des ions et/ou sur l’étalement du faisceau dans le plan transverse à la direction d’incidence. Enfin, une reconstruction en ligne semble permettre d’accéder à un contrôle balistique au cours de l’irradiation.

Expériences réalisées et résultats

Préambule : Jusqu'à présent, nous avons étudié la mesure de la distribution d'isotopes émetteurs de positon dans le cadre des simulations. Après avoir étudié les modèles nucléaires, nous avons simulé les interactions faisceau-cible de manière à prendre en compte les contraintes expérimentales. Cette étape a été essentielle pour valider les algorithmes d'exploitation des données. Les principes de mise en oeuvre d'un dispositif élaboré par simulations doivent être validés par l'expérience. C'est ce dont traite ce dernier chapitre. Après avoir présenté le dispositif de détection, nous décrirons deux expériences réalisées : auprès du Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL) sur faisceau d'ions carbone et au Centre de Protonthérapie d'Orsay (CPO) sur un faisceau de protons.

Sommaire

6.1	Description de projets de détecteur pour la mesure en ligne d'émetteurs de positon en hadronthérapie	165
6.2	Expérience réalisée au GANIL	176
6.3	Expérience réalisée au CPO	190
6.4	Bilan	200

6.1 Description de projets de détecteur pour la mesure en ligne d'émetteurs de positon en hadronthérapie

Les premiers travaux concernant l'utilisation des techniques de détection usuellement utilisées en physique des particules pour l'imagerie biomédicale ont eu pour cadre le projet INNOTEP qui regroupait plusieurs laboratoires de l'IN2P3 : l'Institut de Physique Nucléaire de Lyon, le Centre de Physique des Particules de Marseille et le Laboratoire de Physique Corpusculaire de Clermont Ferrand.

Par la suite, la mise en place de projet de Recherche et Développement en Hadronthérapie, que ce soit au niveau national (GDR MI2B) ou européen (ENVISION), ont permis de mettre en place des programmes expérimentaux plus spécifiquement orientés sur le contrôle de la dose délivrée lors des traitements par faisceaux d'ions légers : protons et ions carbone.

Le groupe Applications et Valorisation des Interactions Rayonnement Matière du LPC de Clermont Ferrand s'est principalement concentré sur l'utilisation de la technique de Tomographie Par Emission de Positons (détection simultanée de deux photons de 511 keV) pour estimer à l'activité induite par le passage du faisceau primaire dans la cible.

Ce programme de R&D effectué en collaboration avec d'autres laboratoires de l'IN2P3 (IPNL de Lyon, CPPM de Marseille, IMNC d'Orsay et IPHC de Strasbourg) s'appuie sur un certain nombre de choix technologiques :

- utilisation de blocs pixellisés de photodétecteurs composés d'un cristal couplé à un photodétecteur
- électronique à échantillonnage rapide permettant de remonter par filtrage optimum au temps et à l'amplitude des signaux analogiques initiaux
- acquisition à grande bande passante (μ TCA) permettant le traitement en temps réel de triggers de plusieurs niveaux.

Un premier démonstrateur composé de deux têtes, avec un faible nombre de voies, a été construit au laboratoire afin de tester en laboratoire puis en faisceau un certain nombre de concepts. Ce premier démonstrateur, appelé Détecteur Pixellisé à Petite Acceptance (DPPA) repose sur les choix technologiques suivants :

- utilisation de photodiodes à avalanches comme photodétecteur
- utilisation de cristaux de LYSO de $4 \times 4 \times 22 \text{ mm}^3$
- mise en forme et préamplification par un ASIC en technologie AMS 0,35 μm
- utilisation de cartes à échantillonnage (cartes ARS) utilisant la technologie du buffer tournant (switch capacitor array) pour numériser les signaux analogiques
- acquisition par LabView pour le contrôle et le stockage des données

Le synoptique de ce premier démonstrateur est présenté sur la figure 6.1.

Il s'agit d'un synoptique classique constitué du triptyque **détecteur, trigger et acquisition**.

6.1.1 Bloc détecteur

Le détecteur est composé de cristaux scintillants, de photodétecteurs et d'une électronique frontale. Les cristaux scintillants utilisés sont à base d'orthosilicate de Lutétium et d'Yttrium (LYSO) dopés au Ce^{3+} . Il s'agit d'un cristal couramment utilisé pour la détection des γ d'annihilation dans les TEP cliniques.

Le tableau 6.1 résume les principales caractéristiques du LYSO. A la différence d'autres scintillateurs, le LYSO et son analogue commercial, le LSO, sont intrinsèquement radioactifs. En effet le $^{176}_{71}\text{Lu}$ est émetteur β^- avec une période d'environ $3,8.10^{10}$ ans.

Chaque bloc détecteur est composé de 20 cristaux élémentaires de $4 \times 4 \times 22 \text{ mm}^3$ de LYSO. Chaque cristal est collé par un ciment optique à une photodiode à avalanche (Avalanche Photo Diode, APD). La figure 6.2 montre un cristal élémentaire couplé à une APD S8664-55 (Hamamatsu).

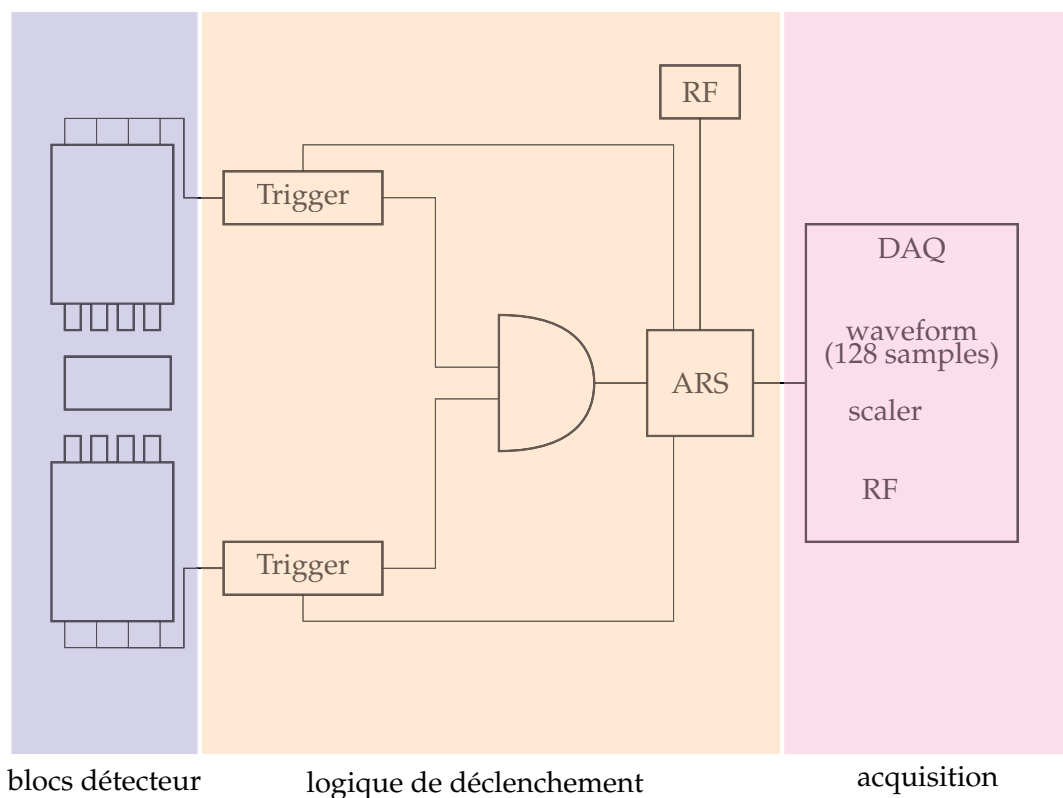


FIGURE 6.1 – Synoptique du démonstrateur

densité ρ (g.cm ⁻³)	7,3
fraction photoélectrique (%)	30
rendement lumineux (ph.keV ⁻¹)	20
temps de décroissance (ns)	50
temps de montée (ns)	2
résolution en énergie à 511 keV (% FWHM)	20

TABLE 6.1 – Propriétés du LYSO

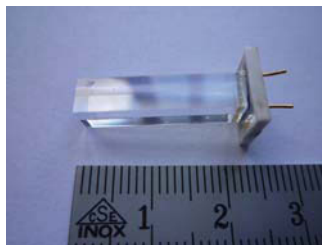


FIGURE 6.2 – Cristal de LYSO de 4×4×22 mm³ couplé à une APD S8664-55 (Hamamatsu)

Les APD, sont des photodétecteurs à base de semi-conducteurs qui fonctionnent en mode proportionnel. Elles offrent des propriétés intéressantes en tant que photodétecteur. En particulier, elles possèdent une efficacité quantique de l'ordre de 50-60% à 420 nm. De plus ce sont des dispositifs compacts et très peu sensibles aux champs magnétiques. L'inconvénient majeur est la valeur relativement faible du gain (10^2) comparé à un tube photomultiplicateur classique (10^5 - 10^6). De plus il est très sensible à la température. Les APD utilisées sont APD S8664-55 fabriquées par Hamamatsu pour le détecteur CMS. La principale difficulté de cette technologie est la maîtrise de l'évolution des gains au cours du temps. Une faible variation de tension entraîne des variations notables du gain des APD. Aussi, cette technologie requiert une alimentation haute tension très bien régulée.

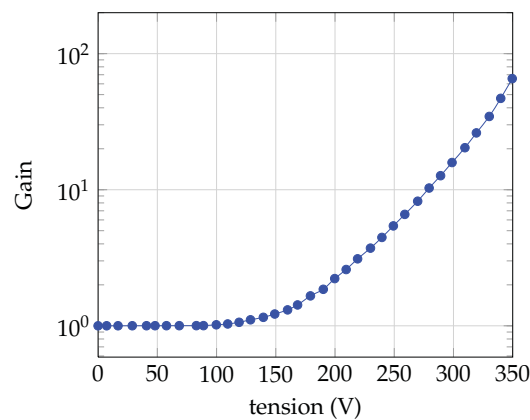


FIGURE 6.3 – Variation du gain en fonction de la tension de polarisation à température ambiante des APD S8664-55 de Hamamatsu. Adapté de [Kataokaa et al., 2005].

La figure 6.3 illustre la dépendance du gain vis-à-vis de la tension de polarisation. Le signal des APD est amplifié et mis en forme par un ASIC (Application Specific Integrated Circuit) réalisé en technologie AMS 0,35 μm en collaboration avec l'IPNL [Mathez et al., 2010]. La figure 6.4 montre un exemplaire d'une carte électronique frontale où l'on peut voir l'ASIC de pré-amplification et de mise en forme (petits carrés dorés).

La figure 6.5 montre un signal à la sortie d'une APD, après mise en forme et amplification. On note deux caractéristiques essentielles de ces signaux. D'une part, le temps de montée du signal issu du photodétecteur est allongé. En effet, la mise en forme procède d'un filtrage passe-bande du signal. Les très hautes fréquences sont atténuées si bien que l'on passe de quelques ns (temps de montée intrinsèque du LYSO) à environ 50 ns de temps de montée. Deuxièmement, on constate la présence d'un lobe négatif du signal bipolaire induit par cette mise en forme.

Une carte électronique peut traiter quatre signaux analogiques différentiels issus de quatre APD différentes. Ainsi, chaque carte lit quatre signaux analogiques. Un bloc est constitué de cinq cartes, soit vingt voies électroniques. La figure 6.6

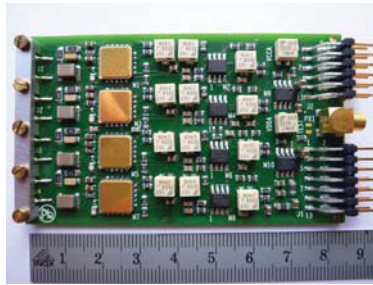


FIGURE 6.4 – Carte électronique frontale dédiée à la pré-amplification et à la mise en forme des signaux analogiques provenant des APD.

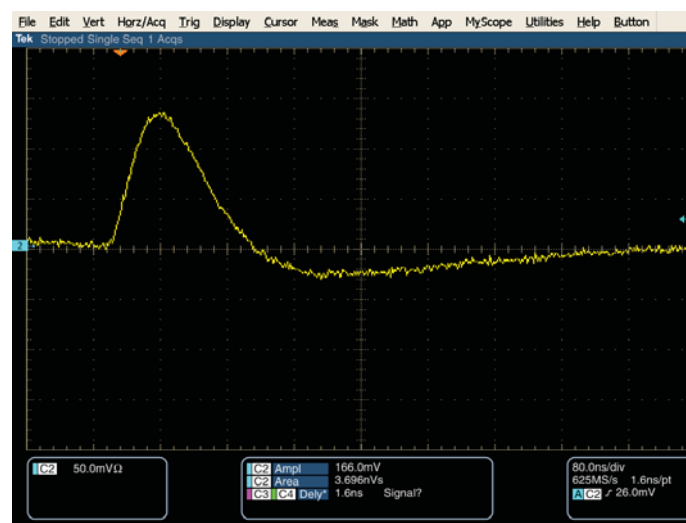


FIGURE 6.5 – Signal analogique à la sortie des APD visualisé à l’oscilloscope. Le temps de montée du signal issu du photodétecteur est ralenti par la mise en forme du signal (~ 50 ns au lieu de ~ 2 ns).

montre une description mécanique d’un bloc détecteur assemblé.

Une des caractéristiques importantes de ce premier démonstrateur est que du fait de la configuration géométrique des APD, il existe un espace mort entre chaque cristal. En d’autres termes la surface sensible d’un bloc est de $2,56 \text{ cm}^2$ pour un encombrement d’environ 25 cm^2 . La figure 6.7 montre la configuration finale des deux blocs disposés en vis-à-vis sur une platine munie d’un rail central de translation, permettant d’ajuster la position de la cible par rapport aux blocs, et deux rails transverses permettant d’ajuster l’écartement des blocs.

6.1.2 Trigger

Les signaux analogiques de chacune des voies sont dédoublés et introduits dans deux types de cartes au standard VME (VERSAModule Eurocard) développées au laboratoire. Une carte est destinée à échantillonner les impulsions analo-

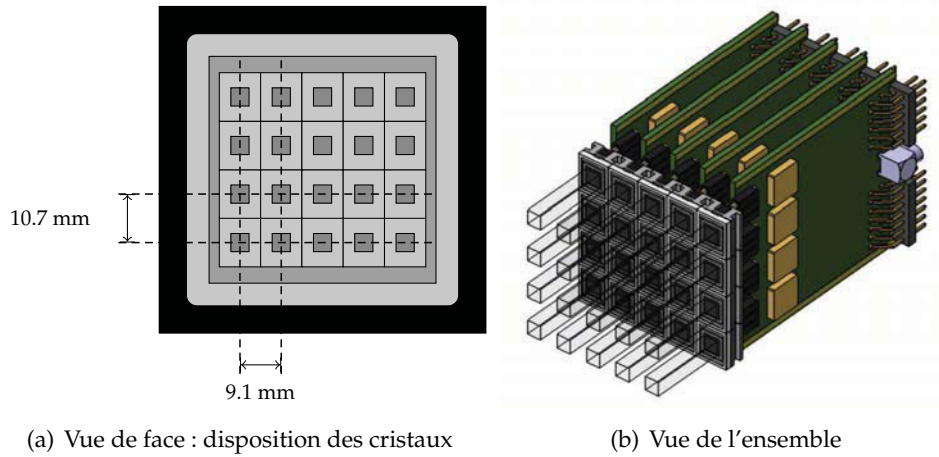


FIGURE 6.6 – Description mécanique d'un bloc détecteur

giques via des modules ARS (Analog Ring Sampler) et la seconde carte est destinée à construire la logique du trigger de l'expérience.

Les cartes ARS sont des buffers tournant qui échantillonnent en continue les impulsions analogiques et qui les numérisent dès qu'elles reçoivent un signal de validation de la carte trigger. Ce sont des mémoires analogiques d'une profondeur de 128 échantillons codés sur 2 octets. Le concept des cartes ARS fût conçu pour l'expérience ANTARES (Astronomy with a Neutrino Telescope and Abyss environmental REsearch) [Feinstein, 2006].

Le trigger de par sa sélectivité, est la partie électronique qui conditionne le débit de données acquises et donc le temps mort de l'expérience. Ces cartes comportent deux discriminateurs par voie, qui génèrent une porte logique si l'amplitude du signal est comprise dans une fenêtre analogique définie par deux seuils. A la sortie des discriminateurs, on réalise un OU entre chaque voie. Ensuite, le signal issu de chaque bloc est alors mis en coïncidence, par un ET, et la porte logique issue de la coïncidence définit le trigger de l'expérience. La logique globale de déclenchement est programmée sur des FPGA (Field Programmable Gate Array).

Concernant le discriminateur, l'amplitude de chacune des impulsions est comparée à un seuil bas et un seuil haut. Si elle est comprise dans cette fenêtre analogique, alors le discriminateur génère une porte logique. La figure 6.8 illustre le synoptique du discriminateur utilisé. La voie relative au seuil bas est retardée, car celui-ci est franchi avant le seuil haut.

D'un point de vue instrumental, la précision de la prise de temps de signaux est liée au type de discriminateur utilisé. Toute mesure en temps est entachée d'une incertitude. Supposons une origine des temps, t_0 , associée à l'arrivée d'une particule sur un dispositif de mesure. Cette incertitude correspond à toute fluctuation temporelle par rapport à ce temps t_0 , tel que le temps de détection est $t_{det}=t_0+\delta t$. On distingue au moins trois origines à ces fluctuations temporelles : le *jitter*, le *walk* et le *drift*.

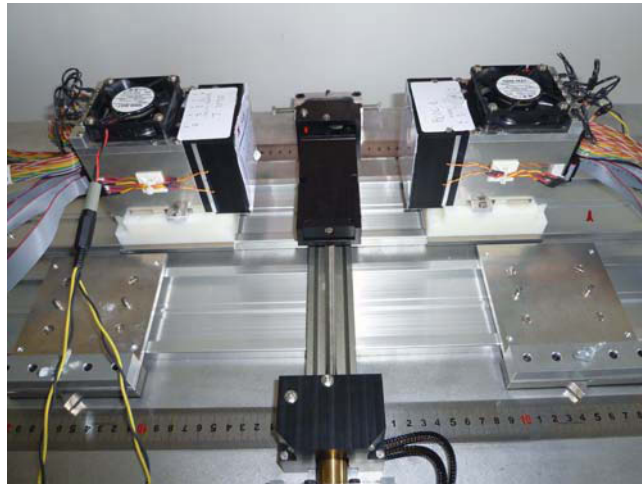


FIGURE 6.7 – Dispositif utilisé à la fois au GANIL et au CPO : les deux blocs sont disposés en vis-à-vis sur une table de translation munie d'un rail central de translation permettant d'ajuster la position de la cible par rapport aux blocs.

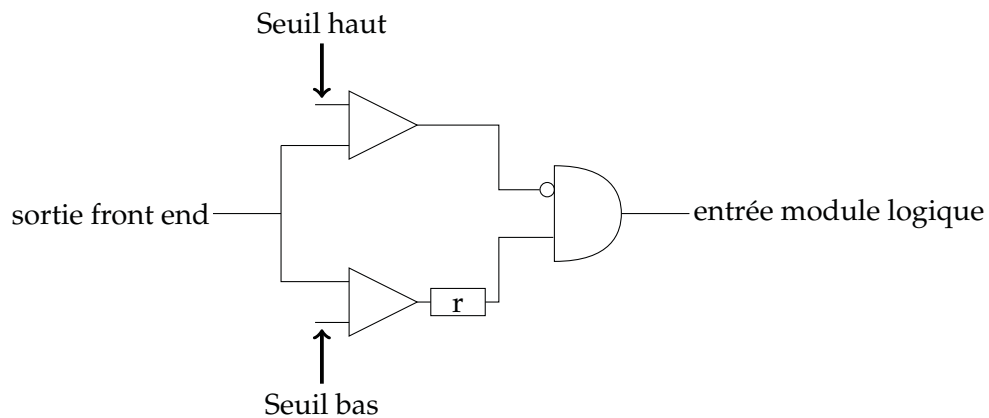


FIGURE 6.8 – Synoptique du discriminateur utilisé dans la logique de déclenchement

Le temps de montée d'un signal étant indépendant de son amplitude, la prise de temps réalisée avec un discriminateur à seuil fixe entraîne une fluctuation temporelle appelée *walk*. La figure 6.9 illustre le concept de *walk*.

Dans notre cas, le *walk* est le facteur limitant de la précision de la prise de temps, en raison de la mise en forme du signal. Cependant, ce *walk* est limité car le signal est dans une gamme d'énergie restreinte.

La figure 6.10 illustre la logique de déclenchement. On obtient un créneau logique à la sortie du ET si la largeur du totale des deux créneaux à l'entrée est inférieure ou égale à la somme $\tau_1 + \tau_2$.

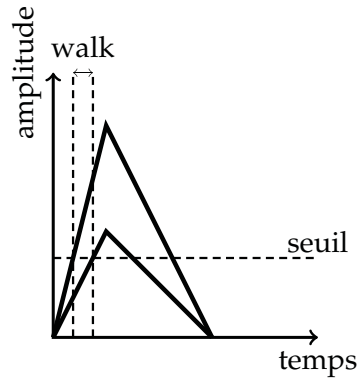


FIGURE 6.9 – Concept de walk associé à un discriminateur à seuil.

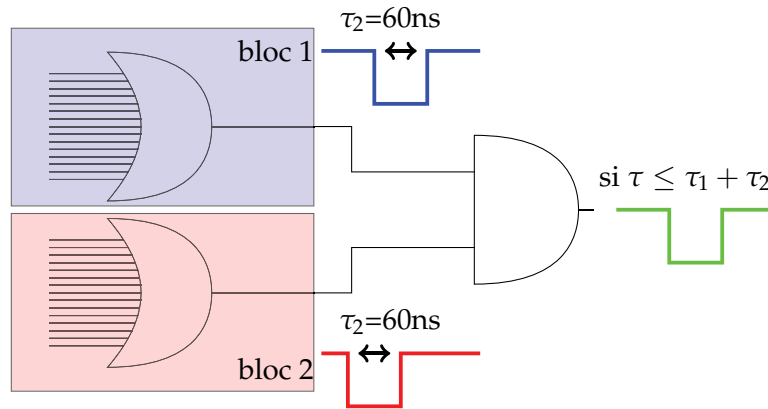


FIGURE 6.10 – Synoptique de la logique de déclenchement. Si τ , la largeur du recouvrement des crêteaux issus des blocs 1 et 2, est inférieure ou égale à $\tau_1 + \tau_2$, un signal logique est généré.

Compte tenu de l'instabilité des gains et du temps de montée élevé (~ 50 ns) il a été choisi pour des raisons de sécurité lors de l'expérience, d'ajuster les portes logique à 60 ns en entrée du ET. Cette durée détermine la largeur de la fenêtre de coïncidence qui est de 120 ns.

En principe, on devrait avoir une fenêtre étroite en coïncidence, car cela permettrait de réduire le nombre de coïncidences fortuites dont le nombre est proportionnel à :

$$n_{random} \propto N_1 \times N_2 \times (\tau_1 + \tau_2) \quad (6.1)$$

où N_1 et N_2 sont les taux de particules ayant franchi respectivement le seuil des blocs 1 et 2. En réduisant la largeur des portes logiques, on réduit ainsi le taux de coïncidences fortuites.

L'impact du *walk* peut être réduit en utilisant un discriminateur à fraction constante. Tout se passe comme si le seuil n'était plus fixe, mais correspond à une fraction constante de l'amplitude maximale du signal, comme illustré sur la figure 6.11. Un tel discriminateur permet de réduire les fluctuations temporelles liées au *walk* des impulsions et donc de réduire la largeur des signaux logiques.

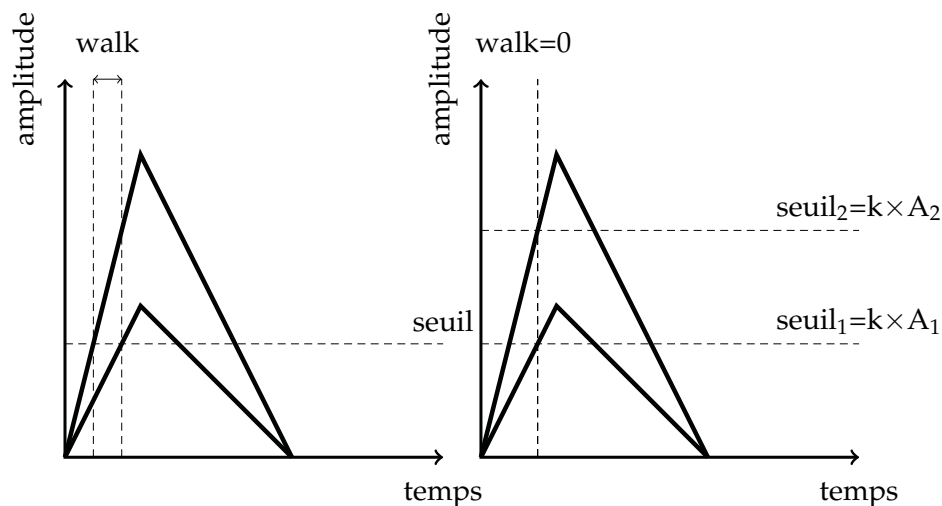


FIGURE 6.11 – Concept du discriminateur à fraction constante

6.1.3 L'acquisition

La gestion des paramètres d'acquisition, comme les tensions de polarisation des APD, les valeurs des seuils haut et bas, le type de trigger (simple ou en coïncidence), ainsi que l'acquisition des données est définie par l'intermédiaire de programmes développés sous LabView®. Le programme d'acquisition enregistre deux types de fichiers : un fichier relatif aux signaux numérisés et un autre relatif aux échelles intégrées correspondant à chacune des cartes trigger.

Le fichier relatif aux signaux numérisés possède un *header* et un *trailer* de *run* contenant des informations relatives au *run* courant. Chaque événement enregistré possède un *header* et un *trailer* d'évènement contenant des informations relatives à l'évènement courant.

Les tableaux 6.2, 6.3, 6.4 et 6.5 décrivent ces différents *header* et un *trailer* de *runs* et d'évènements.

On distingue plusieurs types de *run* : *pedestal*, *single* et *coïncidence*.

Quel que soit le type, on enregistre toutes les voies y compris celles qui n'ont pas été touchées. Le mode *pedestal* enregistre les voies avec un trigger externe. Les *run pedestaux* permettent de déterminer la quantité à retrancher aux valeurs échantillonnées pour obtenir le niveau 0 des ARS. Les modes *single* et *coïncidence* correspondent à un OU et à un ET entre les cartes trigger de chaque bloc.

mot	type	nombre d'octets
numéro de run	U16	2
type de run	U8	1
nombre de modules trigger	U8	1
nombre de modules ARS	U8	1
nombre de voies par bloc	U8	1
numéro de voie RF	U8	1
temps en ms depuis 0h00	U32	4

TABLE 6.2 – Description du *header* de *run*.

mot	type	nombre d'octets
mot-clé « ACCEDEE5 »	hex	4
numéro d'évènement	U32	4
temps en ms depuis 0h00	U32	4
taille du bloc évènement	U16	2
nombre de voies enregistrées	U8	1
pattern carte trigger 0	U32	4
pattern carte trigger 1	U32	4

TABLE 6.3 – Description du *header* d'évènement.

mot	type	nombre d'octets
voie_n : :sample_k k=0,...,127 n=0,...,31	U16	2
mot-clé « EFF1CACE »	hex	4

TABLE 6.4 – Description du corps d'évènement.

mot	type	nombre d'octets
mot-clé « FAI5D0D0 »	hex	4
nombre d'évènements	U32	4
temps en ms depuis 0h00	U32	4

TABLE 6.5 – Description du *trailer* de *run*.

Concernant le fichier relatif aux échelles, la structure est plus simple. Le tableau 6.12 en donne la description.

mot	type	nombre d'octets
mot-clé « ACCEDEE5 »	hex	4
nombre d'évènements	U32	4
temps en ms depuis 0h00	U32	4
compteur module 0	U32	48
compteur module 1	U32	48
nombre de cycles RF	U32	4
mot-clé « EFF1CACE »	hex	4

TABLE 6.6 – Description du fichier relatif aux échelles.

Le compteur de chaque module fait référence à une matrice de 3×4 dont chaque élément est codé sur 4 octets (cf. figure 6.12).

	W	A	B	C
<i>locale</i>	1×16 bits			
<i>overflow</i>	1×16 bits			
<i>trigger</i>	1×16 bits			

FIGURE 6.12 – Structure du fichier échelle de chacun des deux modules

L'intervalle de temps séparant deux paquets d'ions est défini par la RF du faisceau. Au GANIL, la RF du faisceau a une fréquence de 12 MHz, soit un paquet toutes les 83 ns. Ainsi, cet intervalle de temps a été divisé en 4 parties égales, nommées W, A, B et C.

Chacune des colonnes de la matrice compteur est associée à chacune des fenêtres de comptage W, A, B et C.

Chacune des lignes de la matrice fait référence à différents compteurs. La première échelle compte tous les événements dont l'amplitude est comprise dans la fenêtre analogique du discriminateur. C'est l'échelle *locale*. La seconde échelle compte tous les dépassements du seuil haut soit les *overflow*. Enfin, la dernière échelle compte tous les *trigger*. On rappelle que l'on déclenche l'acquisition lorsque au moins deux voies de blocs différents ont été touchées en coïncidence et dans la gamme d'énergie définie par les seuils.

6.2 Expérience réalisée au GANIL

6.2.1 Description de la configuration expérimentale

Cette expérience a été réalisée en juillet 2011, au Grand Accélérateur National d'Ions Lourds, à Caen. Il s'agissait d'une expérience réalisée avec un faisceau d'ions carbone 13 à 75 MeV.u^{-1} . La figure 6.13 présente un schéma de la platine sur laquelle repose les blocs de détection. Sur l'axe médian repose une table de translation qui permet d'ajuster la position de la cible (repérée en bleu clair) par rapport aux détecteurs disposés de part et d'autre de celle-ci. La partie en bleu foncé positionnée sur l'axe médian, en haut de la platine est un support sur lequel est placé un film GAFCHROMIC[®] permettant de vérifier l'alignement du faisceau par rapport à la platine et de déterminer l'étalement spatial de celui-ci.

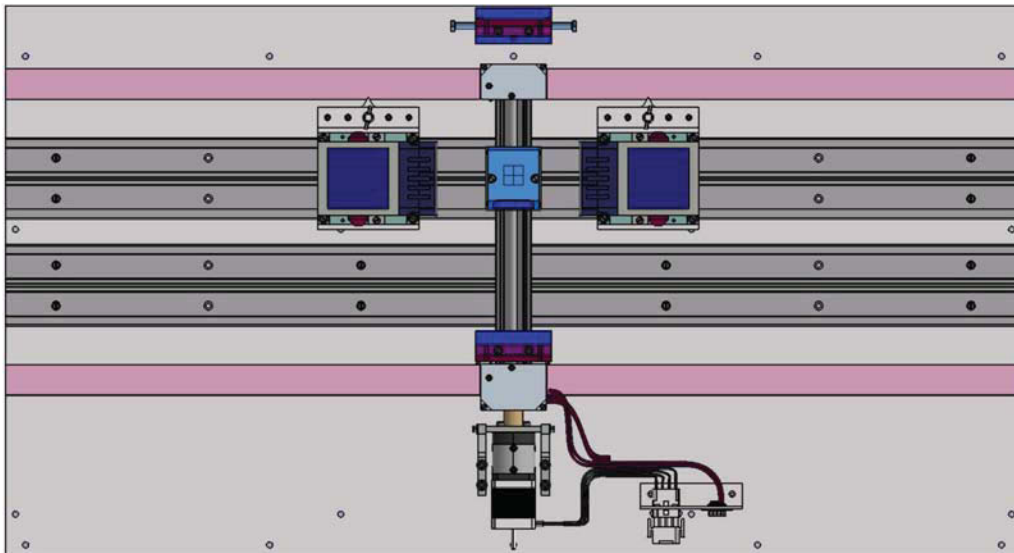


FIGURE 6.13 – Description du dispositif expérimental utilisé au GANIL.

Pour des raisons de radioprotection dans l'aire expérimentale, l'intensité maximale du faisceau à l'injection ne peut pas excéder $1.10^8 \text{ ions.s}^{-1}$, intensité avec laquelle nous avons travaillé.

La figure 6.14 montre un film GAFCHROMIC[®] irradié, placé en amont de cible. Il s'agit d'une image numérique obtenue à partir d'un film exposé. L'information numérisée permet de déterminer les profils en x et en y caractéristique de l'étalement spatial du faisceau, dans le plan transverse à la direction d'incidence (cf. figure 6.14).

Le tableau 6.7 résume les différentes caractéristiques du faisceau utilisé. Avant toute acquisition, un réglage des tensions des APD est réalisé en laboratoire, avec une source radioactive de sodium 22. Cependant, malgré ces réglages minutieux des tensions, les gains des APD peuvent varier juste avant et au cours de l'acquisition. Aussi, les valeurs des seuils haut et bas de chaque voie sont réglées pour

définir une fenêtre suffisamment large autour du pic photoélectrique, entre 350 keV et 700 keV.

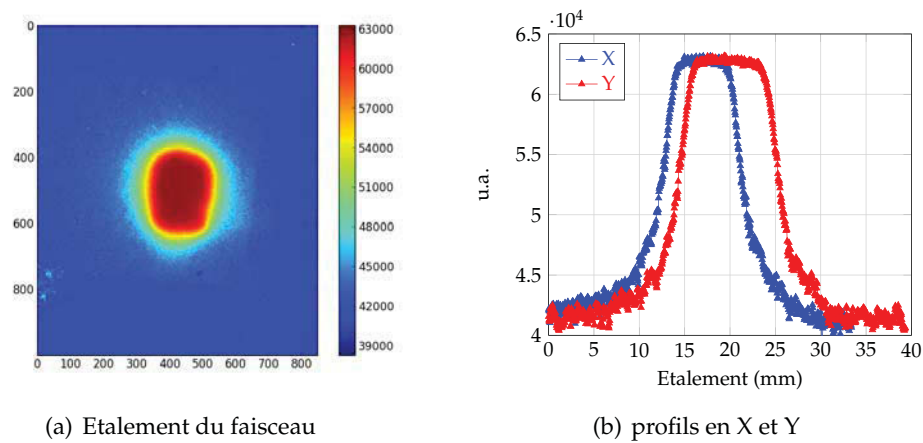


FIGURE 6.14 – Film GAFCHROMIC[®] placé en amont de la cible, irradié puis numérisé pour obtenir les profils du faisceau dans les deux directions x et y .

Etalement (mm)	Energie (MeV.u ⁻¹)	Intensité ions.s ⁻¹	Période RF (ns)	Parcours dans PMMA (mm)
X=8, Y=12	75	1.10^8	83	~ 15

TABLE 6.7 – Caractéristiques du faisceau utilisé

D’autre part, la largeur de la fenêtre de coïncidence est suffisamment large pour ne pas perdre des coïncidences à cause des fluctuations temporelles induites par le *walk* des impulsions. Aussi, la largeur de la fenêtre de coïncidence est réglée à 120 ns. Nous présentons ici l’analyse d’un *run* qui s’est poursuivi sur 5500 s dont 2700 s en activation. Le tableau 6.8 résume ces différents paramètres d’acquisition.

Fenêtre en énergie	Fenêtre en temps	Durée totale	Durée activation
350-700 keV	120 ns	5500 s	2700 s

TABLE 6.8 – Paramètres d’acquisition.

L’analyse des données est divisée en deux étapes : l’analyse des échelles permettant d’extraire les taux de comptage sans temps mort de l’acquisition, et l’analyse des évènements acquis et numérisés par les cartes ARS.

6.2.2 Analyse des échelles

Les échelles permettent d’extraire la mesure des taux de comptage, c’est à dire du nombre de particules par seconde ayant perdu une énergie comprise dans la

fenêtre en énergie pour toutes les voies de chaque bloc.

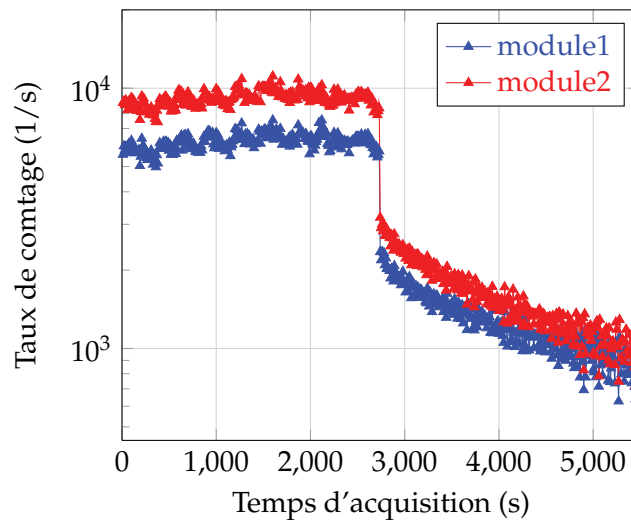


FIGURE 6.15 – Taux de comptage d'évènements simples en fonction du temps

La figure 6.15 présente l'évolution des taux de comptage des échelles pour l'ensemble des voies de chaque bloc, en fonction du temps d'acquisition. On distingue deux phases : l'activation de la cible et sa décroissance. La phase d'activation dure environ 2700 s. Pendant l'activation, les taux de comptage sont importants. En intégrant ces courbes en fonction des différentes phases, on peut déterminer les taux. Le tableau 6.9 donne les différents taux associés aux phases d'activation et de décroissance. On note que l'un des blocs compte plus que l'autre. En effet, les taux de comptage des blocs 1 et 2 sont $6,5 \cdot 10^3$ cps et $9,2 \cdot 10^3$ cps. Le bloc 2 compte 1,4 fois plus que le bloc 1.

	Activation	Décroissance
taux (coups)	$1,6 \cdot 10^4$	$2,8 \cdot 10^3$

TABLE 6.9 – Taux de comptage d'évènements simples, associés aux phases d'activation et de décroissance

Ce comportement n'est pas explicable actuellement. Dans l'hypothèse d'une erreur de positionnement, cette différence de comptage de 40% pourrait être expliquée par un décentrage du faisceau de l'ordre de 1 cm, ce qui n'était pas le cas. Cette différence ne s'explique pas non plus par le nombre différent de voies fonctionnelles d'un bloc à l'autre (13 voies contre 15 voies). La cause la plus probable viendrait d'une faible dissymétrie électronique systématique dans le trigger qui conduirait à des valeurs de seuils bas différentes sur les voies des deux blocs. Compte tenu des temps de faisceau très limités, nous n'avons pas pu élucider ce problème lors de l'expérience. Une analyse en laboratoire avec une source de sodium 22 suffisamment active est planifiée pour comprendre ce problème. Mais,

a priori, cette différence de comptage n'a pas de raison d'affecter les résultats en coïncidence.

Le taux de comptage d'évènements simples pendant l'activation de la cible est environ six fois supérieur à celui relatif à la phase de décroissance. Ceci est dû aux particules secondaires issues de réactions nucléaires qui viennent se superposer aux γ d'annihilation. Une acquisition en ligne consistera à extraire les γ d'annihilation du bruit dû aux évènements prompts.

Au même titre que pour les taux de comptage d'évènements simples, on s'intéresse au taux de comptage en coïncidence (triggers de l'acquisition). Toute acquisition d'évènements aléatoires compte un temps mort. L'évaluation de cette quantité est obtenue à partir du nombre de triggers comptés par les échelles (sans temps mort) et du nombre de triggers acquis. La figure 6.16 et le tableau 6.10 présentent l'évolution de ces taux de comptage, sans temps mort (taux bruts, acquis avec les échelles) et avec temps mort (taux enregistrés par l'acquisition) pour les phases d'activation et de décroissance.

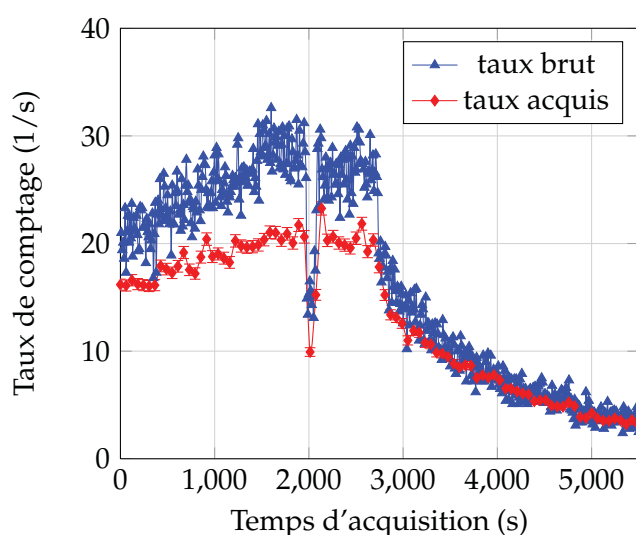


FIGURE 6.16 – Taux de comptage des triggers des coïncidences en fonction du temps

	Activation	Décroissance
taux bruts (coup.s^{-1})	25	8
taux acquis (coup.s^{-1})	20	8

TABLE 6.10 – Taux de comptage en coïncidence sans et avec temps mort associés aux phases d'activation et de décroissance

Dans cette expérience, le temps mort d'acquisition n'est pas un problème majeur. En effet, la figure 6.16 ne présente pas de discontinuité flagrante de comptage

entre les phases d'activation et de décroissance. On observe un temps mort de $\sim 20\%$ pendant la phase d'activation. Un temps mort important aurait tendance à minimiser les comptages durant la phase d'activation relativement à la décroissance. Il est à noter cependant que le dispositif d'acquisition basé sur une interface VME/PC pour LabView[®] induit incontestablement des transferts de données relativement lents, sources de temps mort potentiel.

6.2.3 Analyse des données

Nous allons mettre à profit les signaux analogiques échantillonnés pour restituer la référence en temps des signaux ainsi que l'énergie déposée pour chaque évènement, calculée à partir de l'amplitude du signal. L'échantillonnage est un moyen puissant pour analyser en forme le signal relativement à une référence. Le but de cette analyse est de sélectionner le plus efficacement possible les évènements d'annihilation β^+ .

6.2.3.1 Analyse en forme : principe et utilisation

L'analyse en forme consiste à déterminer une forme d'impulsion standard qui peut servir de référence. Ainsi, toutes les impulsions dont la forme est proche de la référence seront sélectionnées. Le critère de conformité est déterminé à partir de la loi de distribution des χ^2 calculés pour chacune des impulsions numérisées.

L'impulsion de référence est une impulsion moyenne déterminée à partir de tous les signaux dont la charge ou l'amplitude correspondent à un dépôt d'énergie autour de 511 keV. La forme d'impulsion de référence est calculée à partir des évènements acquis durant la phase de décroissance de la cible. La figure 6.17 présente l'impulsion référence.

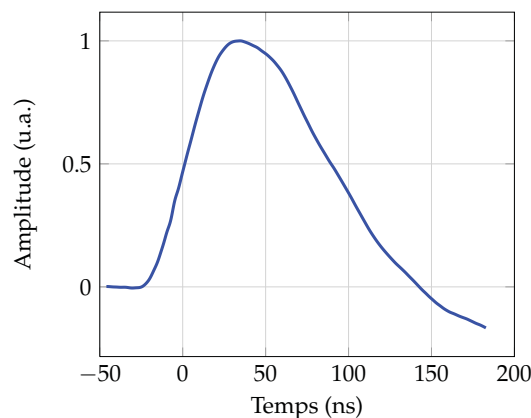


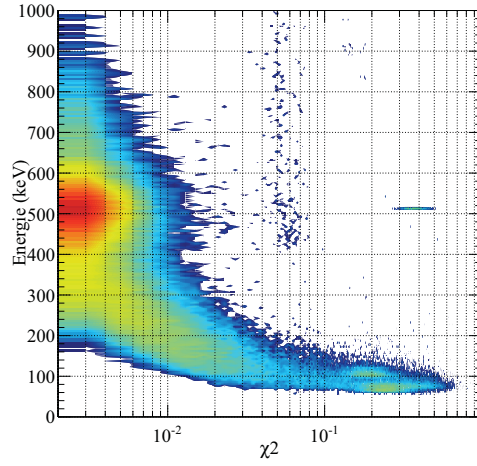
FIGURE 6.17 – Impulsion standard.

Le principe de l'analyse en forme consiste à comparer toutes les impulsions à cette impulsion de référence. Pour chaque impulsion enregistrée, on calcule un χ^2

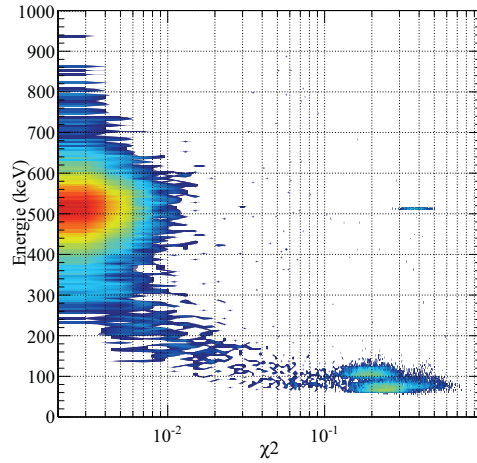
tel que :

$$\chi^2 = \sum_{i=0}^{N_{sample}-1} (s_i^{std} - e_i)^2 \quad (6.2)$$

où s_i^{std} sont les échantillons de l'impulsion de référence et e_i sont les échantillons de l'impulsion analysée.



(a) activation



(b) décroissance

FIGURE 6.18 – Spectres bidimensionnels de l'énergie de chacune des impulsions en fonction du χ^2 calculés selon l'équation 6.2, relativement aux phases d'activation et de décroissance.

La figure 6.18 présente deux spectres bidimensionnels de l'énergie déposée en fonction du χ^2 des impulsions pour les phases d'activation et de décroissance de

la cible. On distingue deux lots d'évènement :

- le premier est caractérisé par un faible χ^2 ($\chi^2 < 0,01$). Il est constitué d'évènements dont l'impulsion est conforme à l'impulsion de référence.
- le second lot est caractérisé par un $\chi^2 > 0,01$. Les évènements dont le χ^2 est compris entre 0,01 et 0,1 correspondent à des évènements dont l'impulsion n'est pas conforme à l'impulsion de référence. Il peut s'agir d'impulsions ayant un décalage en temps, d'impulsions saturées, soit encore à des empilements d'impulsions. Les saturations d'impulsion sont causées par les limites de l'électronique pour des forts dépôts d'énergie.

A titre d'exemple, la figure 6.19 montre quelques unes des ces impulsions.

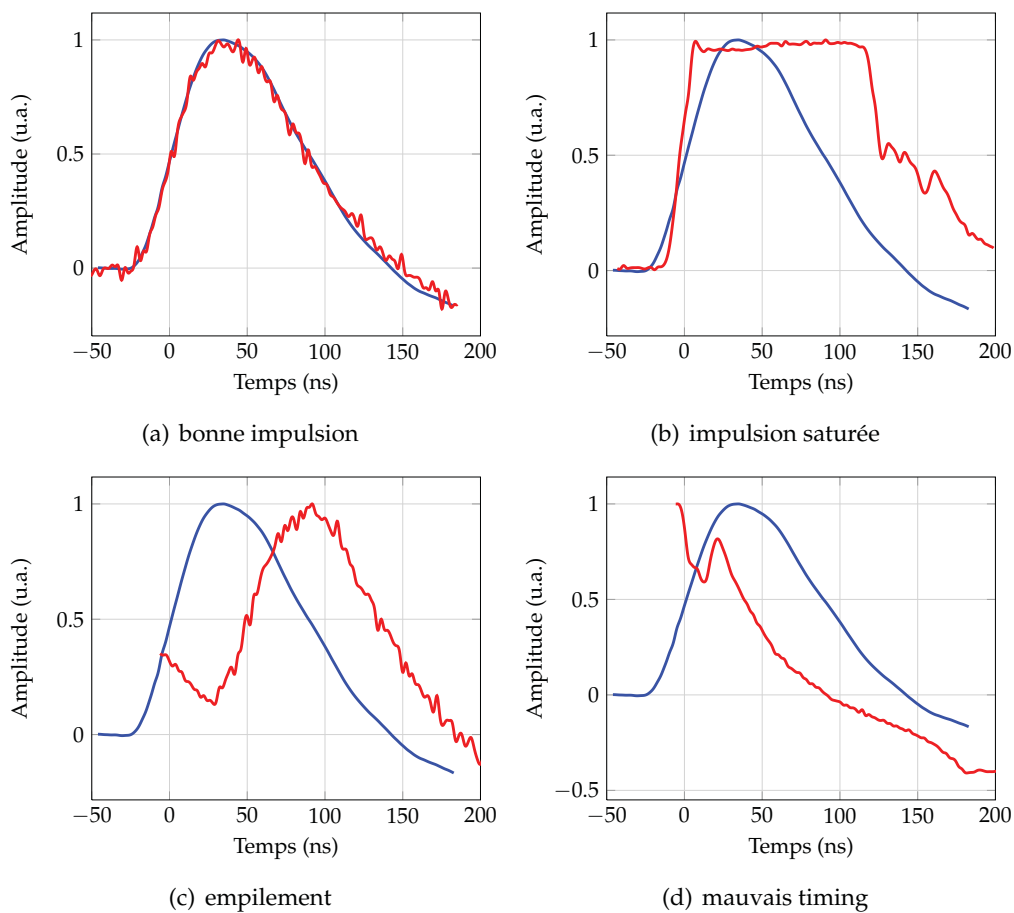


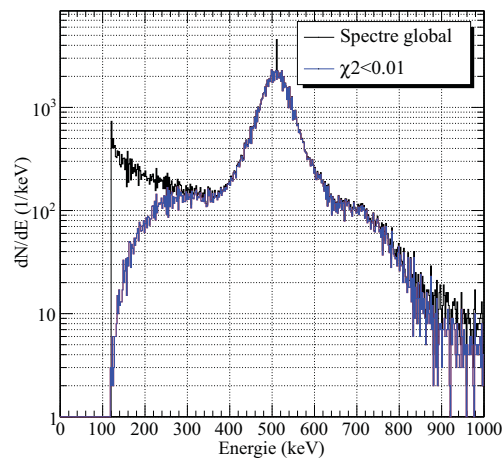
FIGURE 6.19 – Exemple d'impulsions : (a) bonne impulsion, (b) impulsion saturée, (c) empilement et (d) mauvais timing.

Le lot d'évènement dont l'énergie est inférieure à 120 keV et le χ^2 supérieur à 0,1, est constitué de voies non touchées. En effet, à chaque trigger, les 32 voies sont numérisées, y compris celles n'ayant pas été touchées.

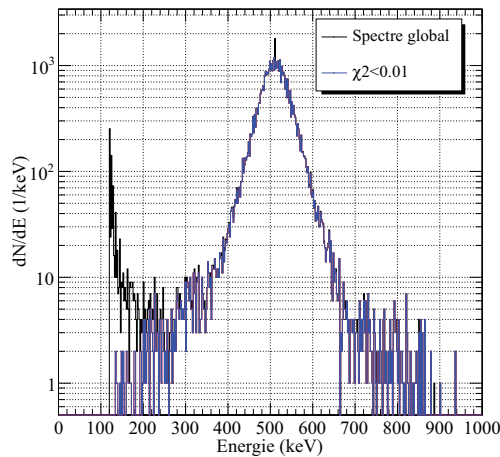
Concernant la phase d'activation, on observe un continuum à basse énergie

pour des χ^2 compris entre 0,01 et 0,1. Il s'agit principalement d'évènements issus d'interactions Compton dans les cristaux, qui peuvent s'expliquer par les grandes énergies des particules promptes et la petite taille des cristaux.

A partir de ces spectres, on fixe une coupure en χ^2 à 0,01, utilisée pour la suite de l'étude. Les figures 6.20 montrent l'effet de la coupure en χ^2 sur les spectres en énergie des évènements acquis au cours des phases d'activation et de décroissance. Cette coupure permet de supprimer près de 15 % des évènements pendant l'activation et à peine 4 % pendant la phase de décroissance.



(a) activation



(b) décroissance

FIGURE 6.20 – Spectres en énergie sans coupure (courbes noires) et avec coupure en χ^2 (courbes bleues), relatifs aux phases d'activation et de décroissance.

6.2.3.2 Analyse des évènements acquis pendant la décroissance

Nous allons dans un premier temps, étudier les données relatives à la décroissance. Ce lot d'évènements n'est pas entaché du bruit de fond prompt. Les variables de travail seront l'énergie, la multiplicité μ (le nombre de voies touchées par évènement), le χ^2 des impulsions, la différence des temps τ entre chacune des voies touchées ainsi que la phase de l'onde RF.

La figure 6.21 présente deux spectres en énergie. Le spectre noir correspond à l'énergie déposée dans chacun des cristaux touchés, quelle que soit μ , étant donnée une coupure en $\chi^2 < 0,01$. L'ajustement du pic photoélectrique par une fonction gaussienne permet de caractériser la résolution en énergie à 511 keV du dispositif de mesure. Aussi, elle est de 15% (FWHM) à 511 keV.

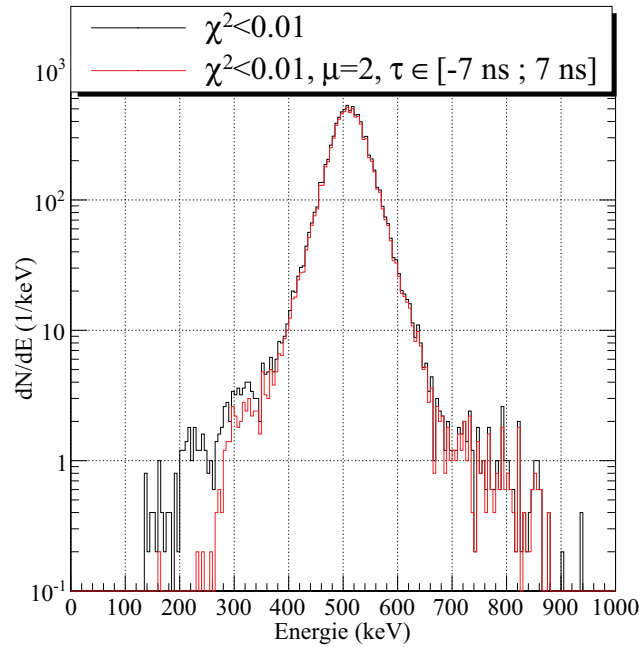


FIGURE 6.21 – Spectres en énergie relatifs à la phase de décroissance, pour toute multiplicité $\mu \geq 2$ et pour $\mu=2$.

Pour $\mu = 2$, on définit $\tau = t_1 - t_2$, tels que t_1 et t_2 correspondent à l'instant où l'impulsion franchit un seuil égale à 30% de son amplitude maximale. Cette opération est similaire à une discrimination à fraction constante et permet de s'affranchir du *walk* des impulsions. On trace alors la distribution de cette différence qui est présentée sur la figure 6.22. La résolution temporelle en coïncidence est déterminée par ajustement gaussien du pic dont le résultat est 5,7 ns (FWHM).

Le spectre rouge de la figure 6.21 est obtenu après coupures en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$), en temps ($\tau \in [-7 \text{ ns} ; 7 \text{ ns}]$) et en multiplicité ($\mu = 2$). L'ensemble de ces coupures fait perdre 5% des évènements acquis en décroissance.

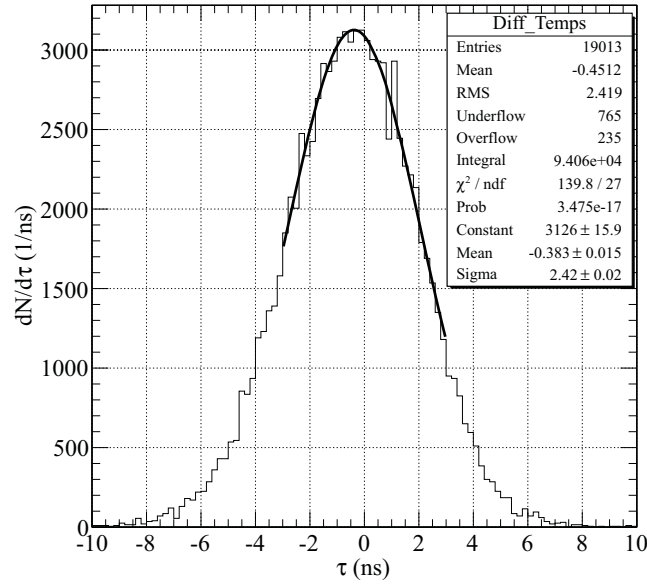


FIGURE 6.22 – Spectre de la différence des temps $\tau = t_1 - t_2$.

Ainsi, durant cette phase, l'essentiel des données acquises sont de multiplicité égale à 2, en coïncidence temporelle et dont l'énergie déposée est proche de 511 keV.

Les informations extraites de ces deux figures permettent de déterminer les valeurs de coupures en temps et en énergie qui seront utilisées au cours de l'analyse des données associées à la phase d'activation. Le tableau 6.11 donnent les valeurs des coupures utilisées.

Energie ($\pm 3\sigma$)	τ ($\pm 3\sigma$)
$E \in [400 \text{ keV}, 600 \text{ keV}]$	$\Delta\tau \in [-7 \text{ ns}, 7 \text{ ns}]$

TABLE 6.11 – Coupures en énergie et en temps utilisées pour l'analyse des données.

Nous allons dans la suite de cette étude considérer les données relatives à l'activation de la cible. Durant cette phase, en plus des paires d'évènements d'annihilation, les données seront entachées du bruit de fond prompt. Cette analyse a pour objectifs de caractériser ces évènements et d'identifier des critères de sélection afin d'améliorer le rapport signal sur bruit.

6.2.3.3 Analyse des évènements acquis pendant l'activation

Commençons par étudier la figure 6.23. Il s'agit du spectre en énergie avec une coupure en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$) relatif à la phase d'activation. Deux composantes se superposent : un pic à 511 keV et un fond continu s'étalant entre 100 keV et 1 MeV.

Bien qu'il y ait plus d'une décade de différence en amplitude entre le pic à 511 keV et ce fond continu, il n'en reste pas moins présent, et le rapport signal-sur-bruit doit être amélioré.

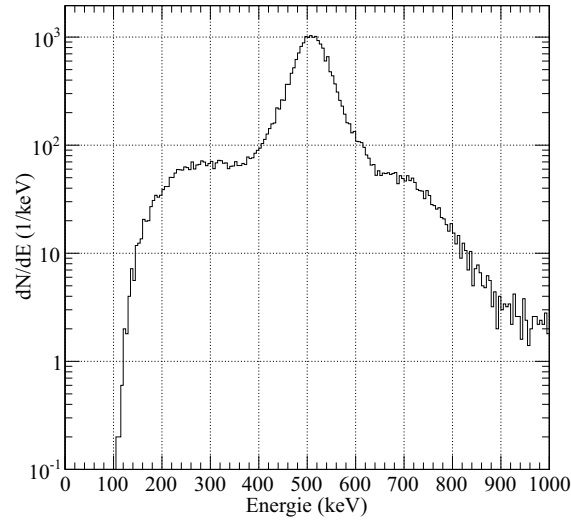


FIGURE 6.23 – Spectre en énergie relatif à la phase d'activation pour une coupure en χ^2 , telle que $\chi^2 < 0,01$.

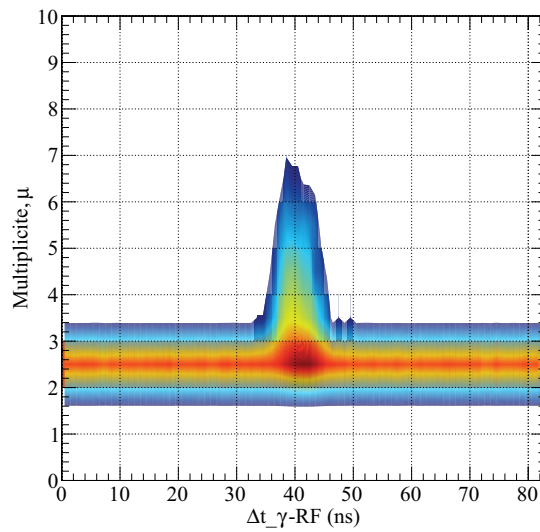


FIGURE 6.24 – Spectre bidimensionnel de la multiplicité μ en fonction de la différence entre la phase de la RF et la moyenne des temps t_1 et t_2 , t pour la phase d'activation.

Considérons alors la figure 6.24. Il s'agit d'un spectre bidimensionnel de la multiplicité μ en fonction de la différence entre la phase de la RF et le temps t correspondant au franchissement d'une amplitude égale à 30 % de l'amplitude maximale, noté $\Delta t_{\gamma-RF}$. En plus de la coupure systématique en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$), une coupure en énergie à $\pm 3\sigma$ a été appliquée. Ainsi, on note la corrélation temporelle entre les multiplicités supérieures à 2 et le temps de déversement des ions sur la cible.

Par conséquent, seuls les évènements tels que $\mu=2$ sont gardés, car les autres évènements ont une forte probabilité d'être la conséquence de la détection en coïncidence de particules promptes. Ainsi, pour ces évènements pour lesquels la fenêtre en temps a été reserrée à $\pm 3\sigma$, on trace le spectre de la figure 6.25. L'ensemble de ces coupures fait perdre 25% des évènements.

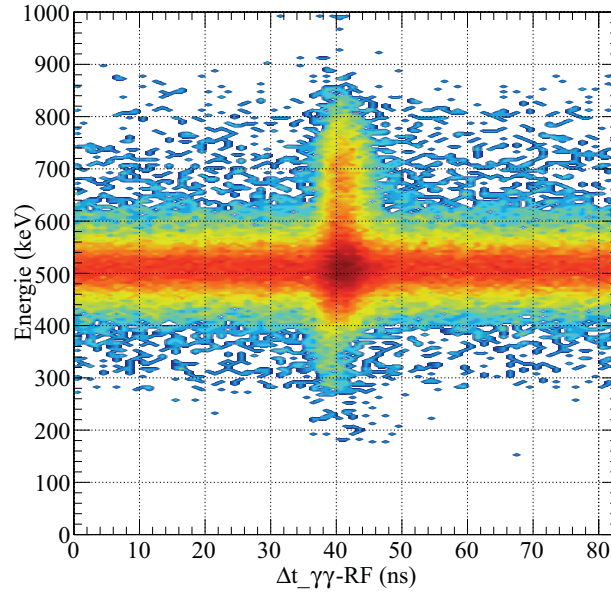


FIGURE 6.25 – Spectre bidimensionnel de l'énergie cédée dans chacun des cristaux en fonction de la différence entre la phase de la RF et la moyenne des temps t_1 et t_2 , pour $\mu = 2$, relatif à la phase d'activation.

La figure 6.25 présente un spectre bidimensionnel de la différence entre la phase de la RF et la moyenne des temps t_1 et t_2 , $\Delta t_{\gamma\gamma-RF}$, pour $\mu = 2$, en fonction de l'énergie cédée dans chacun des cristaux. Tout comme la figure 6.24, on distingue deux lots d'évènements. Un premier lot situé entre 30 et 50 ns. Il s'agit d'évènements synchrones au déversement des ions, autrement dit des coïncidences promptes. Le second lot, constitué par le reste des évènements est asynchrone au déversement. Ce sont donc des évènements issus de la détection simultanée des paires de γ d'annihilation.

Pour corroborer ce point, la figure 6.26 présente différents spectres. Il s'agit des

spectres en énergie relatifs aux événements asynchrones (courbe rouge) et synchrones (courbe noire) au déversement, et le spectre de référence relatif à la phase de décroissance (courbe bleue). Chacun de ces trois spectres a été obtenu après coupures en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$), en multiplicité ($\mu = 2$) et en temps ($\tau \in [-7 \text{ ns} ; 7 \text{ ns}]$).

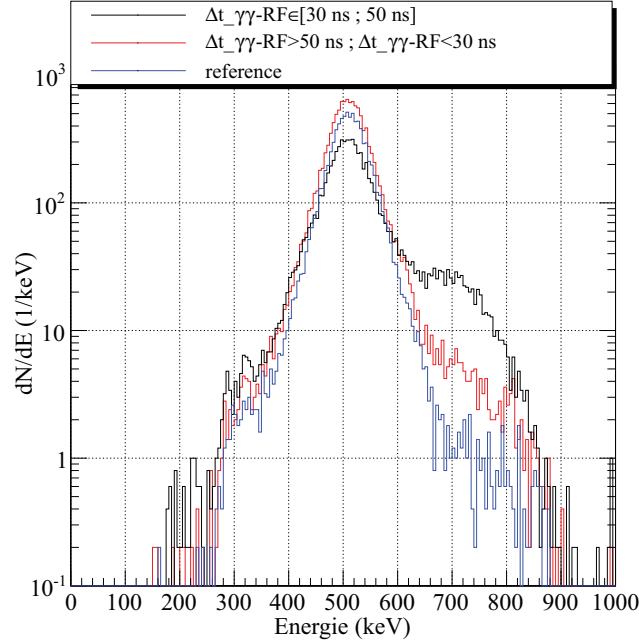


FIGURE 6.26 – Spectres en énergie des événements : synchrones (courbe noire), asynchrones (courbe rouge) et de référence (courbe bleu).

Les événements asynchrones sont ceux en dehors de la fenêtre [30 ns ; 50 ns]. Cette coupure temporelle permet de se rapprocher au spectre bleu qui constitue la référence. De plus, l'intégrale des spectres rouge et noir permet d'extraire une première estimation du rapport signal-sur-bruit. On trouve une valeur proche 1,6 (rapport de l'intégrale du spectre rouge sur celle du spectre noir). Il s'agit là d'une estimation car dans l'intervalle temporel synchrone au déversement des ions, il y a également des bonnes coïncidences qui sont incluses dans le bruit.

Ceci permet de valider la première hypothèse avancée au cours du chapitre 5, concernant l'existence d'une coupure sur le temps de déversement des ions. On vérifie ainsi que les ions arrivent par paquets au rythme de la RF. De plus, il est expérimentalement possible de mettre en évidence cette structure temporelle. Les événements asynchrones au déversement sont des coïncidences d'annihilation β^+ , et il est possible de réduire fortement la contribution des coïncidences promptes.

Lorsque, comme pour cette expérience, les paquets d'ions constituant le faisceau sont relativement espacés, une coupure sur le temps de déversement des ions suffit à supprimer la contribution des coïncidences promptes. Toutefois, on pourrait se demander quelle serait, pour cette configuration expérimentale, la contribution des coïncidences promptes par rapport aux coïncidences d'annihili-

lation β^+ .

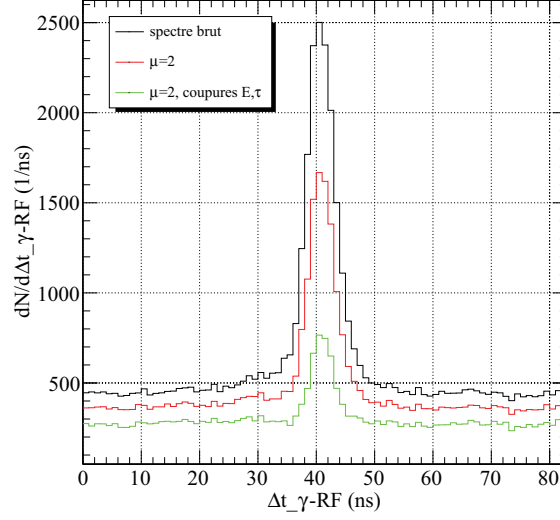


FIGURE 6.27 – Dispersion des événements acquis par rapport à la phase de la RF pour trois lots d'événements : la courbe noire fait référence aux événements après coupure en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$), la courbe rouge aux événements associés à une multiplicité égale à deux et la courbe verte aux événements associés à une multiplicité égale à deux (incluant la coupure en χ^2), après coupures en χ^2 , énergie et en τ conformément au tableau 6.11.

Analysons la figure 6.27 et le tableau 6.12. Elle présente, pour différentes coupures, la dispersion des événements par rapport à la phase de la RF. La courbe noire correspond aux événements relatifs à l'activation après la coupure en χ^2 . Pour chaque événement enregistré, on regarde la dispersion de chacune des voies par rapport à la phase de la RF, $\Delta t_{\gamma-RF}$. La courbe rouge fait référence à une coupure sur les multiplicités supérieures à 2 (incluant la coupure en χ^2). Enfin, la courbe verte est associée aux événements dont la multiplicité est égale à deux, pour lesquels les fenêtres en énergie et en temps ($\tau = t_1 - t_2$) ont été resserrées (incluant également la coupure en χ^2), conformément au tableau 6.11. Le tableau 6.12 présente les valeurs de rapport signal-sur-bruit pour chacune des trois courbes.

Lot	Evenements totaux	B	S	S/B
Courbe noire	50820	11592	39228	~ 3
Courbe rouge	38380	7103	31277	~ 4
Courbe verte	24229	2266	21963	~ 10

TABLE 6.12 – Rapports signal sur bruit pour les 3 lots de données présentés sur le figure 6.27.

Les effets des différentes coupures tendent à améliorer le rapport signal-sur-

bruit des données acquises. Ainsi, on remarque que dans le meilleur des cas, les coupures combinées sur la multiplicité et sur le temps et l'énergie permettent d'obtenir un rapport signal-sur-bruit égale à dix.

A ce stade, d'un point de vue factuel, de telles coupures permettent d'améliorer la qualité des données. Cependant, le taux de coïncidences promptes varie, entre autre, avec le carré de l'angle solide du dispositif ainsi qu'avec la largeur de la fenêtre de coïncidence. Aussi, pour un dispositif possédant un angle solide plus grand, le taux de coïncidences promptes augmentera fatalement. Au chapitre précédant, par simulations nous avons pu nous rendre compte que les coïncidences promptes contribuaient de manière substantielle aux coïncidences totales, malgré des fenêtres en temps et en énergie étroites. En conséquence, la coupure la plus efficace reste la coupure temporelle sur le déversement des ions.

En raison du faible angle solide offert par le dispositif de mesure, et de la distance séparant chacune des voies, la reconstruction n'a pas été envisagée. Aussi, l'hypothèse d'une coupure sur l'étalement spatial du faisceau n'a pas pu être prouvée. Même si les résultats des simulations sont encourageants, cette coupure reste pour le moment à l'état d'hypothèse.

Nous allons considérer dans ce qui suit une seconde expérience, réalisée sur faisceau de protons.

6.3 Expérience réalisée au CPO

6.3.1 Description de la configuration expérimentale

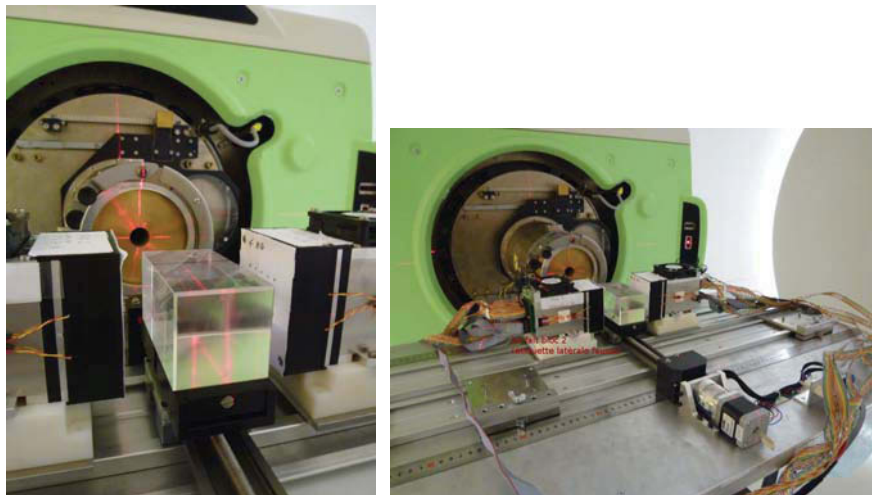


FIGURE 6.28 – Configuration de l'expérience réalisée au CPO

Cette seconde expérience a été réalisée sur un faisceau de protons au sein du Centre de Protonthérapie d'Orsay, en mars 2012. La configuration de cette dernière est quasiment identique à celle réalisée au sein du GANIL (cf. figure 6.28).

Le principe reste le même, on dispose de part et d'autre du faisceau les modules de détection en coïncidence afin de mesurer les paires d'évènements induits dans la cible par le faisceau de protons primaires. L'entrée de la cible est positionnée à l'isocentre du bras isocentrique de sorte que le faisceau ait un diamètre de 25 mm à l'entrée de cible.

Le tableau 6.13 résume les différentes caractéristiques du faisceau utilisé pour réaliser l'expérience. L'intensité à l'injection est de 100 nA soit $6,25 \cdot 10^{11}$ protons.s⁻¹. La fréquence de la RF est de 106 MHz, si bien que deux paquets d'ions sont distants d'environ 9,4 ns. Enfin l'énergie du faisceau de protons est de 86 MeV.

Diamètre (mm)	Energie (MeV)	Intensité à l'injection ions.s ⁻¹	Période RF (ns)	Parcours dans PMMA (mm)
25	86	$6,25 \cdot 10^{11}$	9,4	~ 50

TABLE 6.13 – Caractéristiques du faisceau utilisé au CPO.

Les paramètres d'acquisition ont par contre légèrement changé par rapport à l'expérience réalisée au GANIL. En raison d'une plus grande variabilité des gains constatée sur place, la fenêtre en énergie de chaque voie de détection a été élargie. Après calibration, la fenêtre analogique en énergie est définie entre 250 keV et 900 keV. Les caractéristiques des impulsions étant identiques, la largeur de la fenêtre de coïncidence reste conforme à celle de la précédente expérience. Le tableau 6.14 résume ces différents paramètres.

Fenêtre en énergie	Fenêtre en temps	Durée totale	Durée activation
250-900 keV	120 ns	1100 s	490 s

TABLE 6.14 – Paramètres d'acquisition.

6.3.2 Analyse des échelles

Dans un premier temps, les échelles sont analysées afin d'extraire les taux de comptage en simple et en coïncidence.

La figure 6.29 présente les taux de comptage d'évènements simples, durant la phase d'activation (490 s) et de décroissance. Comme pour l'expérience réalisée au GANIL, on constate également une différence de comptage entre les deux blocs. Cependant, cette différence de comptage n'aura pas d'incidence sur les comptages en coïncidence. La rupture lors de la phase d'activation correspond à un arrêt accidentel du faisceau.

En intégrant ces courbes relativement aux phases d'activation et de décroissance, on peut extraire les taux de comptage en simple, comme précédemment (cf. tableau 6.15). Ces taux sont nettement supérieurs à ceux de l'expérience du GANIL car l'intensité du faisceau au CPO est bien supérieure à celle du faisceau du

GANIL. Notons que l'intensité du faisceau de l'expérience du CPO était de l'ordre des intensités utilisées en clinique.

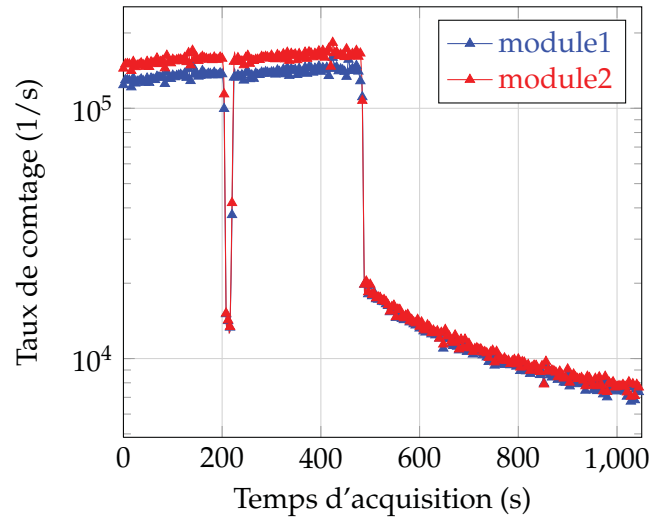


FIGURE 6.29 – Taux de comptage d'évènements simples en fonction du temps.

Des mesures de dosimétrie réalisées sur le faisceau ont permis d'établir qu'à l'isocentre, l'intensité du faisceau est de l'ordre de 3.10^8 protons. s^{-1} , soit 2000 fois moins qu'à l'injection.

	Activation	Décroissance
taux (coups)	$\sim 3.10^5$	$\sim 2,3.10^4$

TABLE 6.15 – Taux de comptage d'évènements simples associés aux phases d'activation et de décroissance.

On peut de même déterminer les taux de comptage en coïncidence pour les différentes phases, à partir de la courbe de l'évolution du taux de coïncidence en fonction du temps (cf. figure 6.30). Le tableau 6.16 donne les taux de comptage en coïncidence relatifs à l'activation et à la décroissance, sans temps mort et avec temps mort (taux acquis).

	Activation	Décroissance
taux brut (coup. s^{-1})	$\sim 3.10^3$	$\sim 1,1.10^2$
taux acquis (coup. s^{-1})	~ 60	~ 30

TABLE 6.16 – Taux de comptage en coïncidence associés aux phases d'activation et de décroissance. Les taux bruts sont donnés par les échelles.

Cette fois-ci, le temps mort de l'acquisition est considérable. En effet, d'après le tableau 6.16, durant la phase d'activation, le taux de coïncidences sans temps

mort est de 3.10^3 coïncidences. s^{-1} contre 60 coïncidences. s^{-1} avec temps mort. Or le temps mort $\tau = 1 - \gamma$, avec $\gamma = T_{acquis}/T_{echelles}$, exprime le taux de perte lié au temps mort du détecteur. Par conséquent, τ est égale à 98% ! Durant la phase d'activation, on perd 98% des évènements incidents. Durant la phase de décroissance, le temps mort est plus faible et l'on perd 70% des évènements incidents.

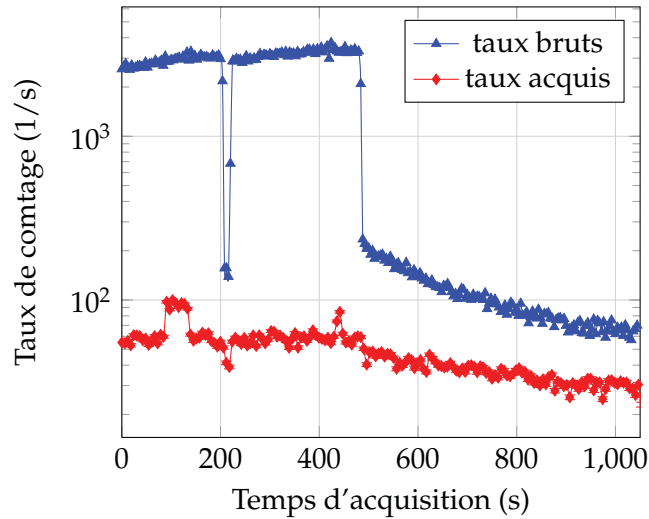


FIGURE 6.30 – Taux de comptage en coïncidence en fonction du temps. Les taux bruts sont donnés par les échelles.

6.3.3 Analyse des données

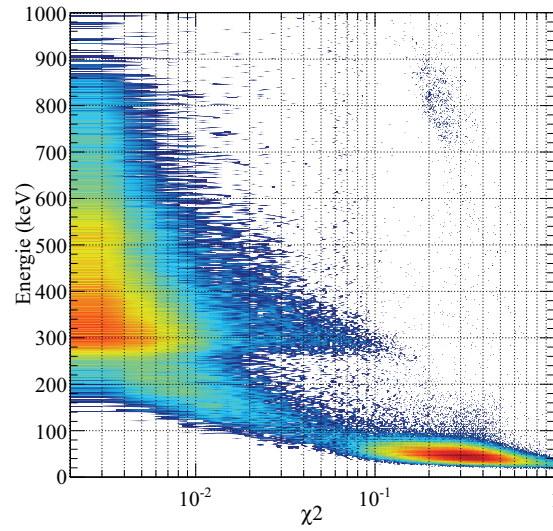
6.3.3.1 Analyse en forme

Considérons la figure 6.31 qui illustre l'évolution de l'énergie déposée dans chaque voie du démonstrateur en fonction du χ^2 , calculé selon l'équation 6.2, par rapport aux phases d'activation et de décroissance.

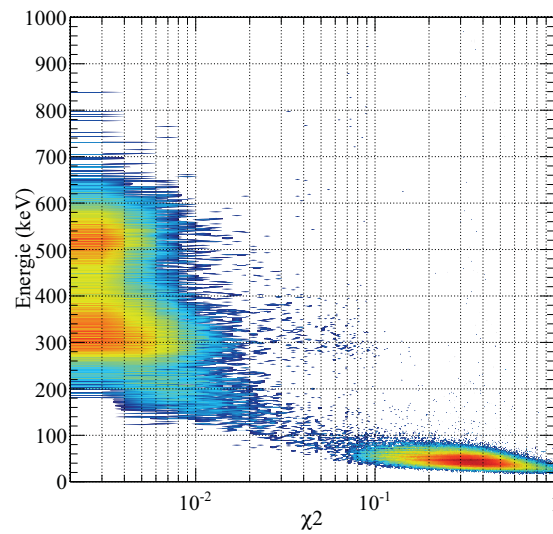
Les impulsions dans la gamme en énergie comprise entre 300 keV et 600 keV sont caractérisées par un faible χ^2 ($\chi^2 < 0,01$). Pour les mêmes raisons établies précédemment, de telles impulsions seront conservées, alors que celles ayant un $\chi^2 > 0,01$ seront éliminées.

La gamme des faibles énergies exclut celle inférieure à 100 keV, qui caractérise le bruit électronique des voies non touchées. La figure 6.32 montre l'effet de la coupure en χ^2 sur les spectres en énergie, pour les phases d'activation et décroissance. La coupure s'applique aux évènements dont l'énergie est supérieure à 120 keV, afin d'éliminer les voies qui n'ont pas été touchées. La coupure en χ^2 permet de rejeter 20 % des évènements durant l'activation, contre 4 % pendant la phase de décroissance. L'effet de cette coupure lors de cette expérience est comparable à celui sur l'expérience précédente. Si la distribution des χ^2 permet de quantifier la qualité

des impulsions échantillonnées, alors on observe une certaine reproductibilité de la qualité des données acquises.



(a) activation



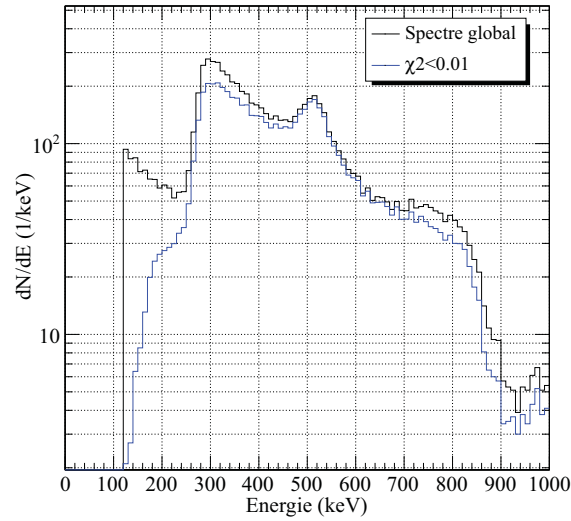
(b) décroissance

FIGURE 6.31 – Spectres bidimensionnels de l'énergie de chacune des impulsions en fonction du χ^2 calculés selon l'équation 6.2, relativement aux phases d'activation et de décroissance.

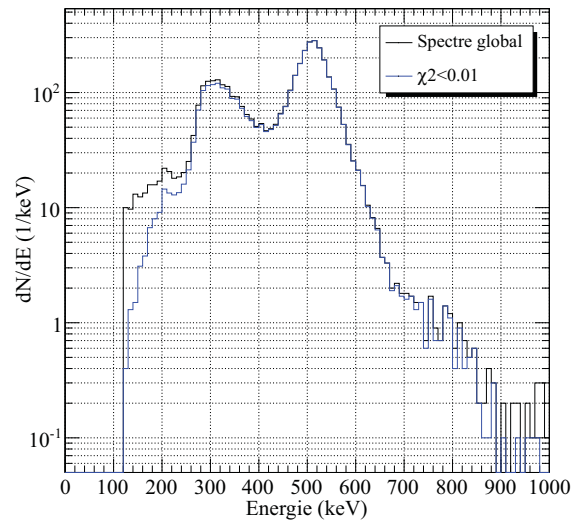
Nous allons maintenant nous intéresser aux données relativement à la phase de décroissance, puis à celles relatives à la phase d'activation.

Les variables de travail sont le χ^2 , l'énergie, la multiplicité, la phase de la RF

ainsi que la différence de temps $\tau = t_1 - t_2$ pour des multiplicités égales à deux.



(a) activation



(b) décroissance

FIGURE 6.32 – Spectres en énergie sans coupure (courbes noires) et avec coupure en χ^2 (courbes bleues) relativement aux phases d'activation et de décroissance.

6.3.3.2 Analyse des évènements acquis pendant la décroissance

Considérons en premier lieu la figure 6.33 qui présente deux spectres en énergie. La courbe noire fait référence au spectre en énergie des données acquises du-

rant la décroissance qui ont juste été coupées en χ^2 . Les seuils de la fenêtre analogique des discriminateurs ont été élargis pour cette expérience. Aussi, la proportion d'évènements issus de diffusion Compton est plus importante. De fait, il est probable d'avoir des multiplicités supérieures à deux. Par ajustement gaussien, on détermine une résolution en énergie à 511 keV de 16 % (FWHM).

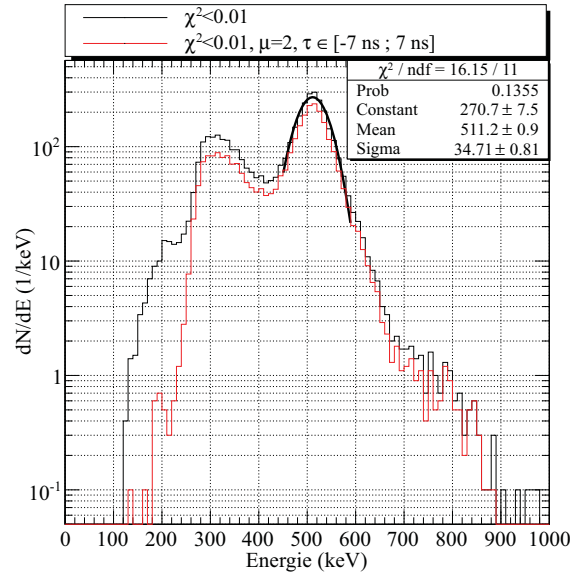


FIGURE 6.33 – Spectres en énergie avec coupure en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$) (courbe noire) et avec coupure en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$), multiplicité ($\mu = 2$) et temps ($\tau \in [-7 \text{ ns} ; 7 \text{ ns}]$) (courbe rouge) relativement à la phase de décroissance.

On ne sélectionne que les évènements tels que $\mu = 2$. On trace alors le spectre de la différence des temps de détection $\tau = t_1 - t_2$ pour ces évènements. Les temps t_1 et t_2 sont extraits comme pour la précédente expérience. La figure 6.34 présente ce spectre. La résolution temporelle en coïncidence est extraite par ajustement gaussien de ce spectre. Ainsi elle est de 6 ns (FWHM), pour cette expérience.

La courbe rouge de la figure 6.33 présente le spectre des évènements coupés en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$), en multiplicité ($\mu=2$) et en temps ($\tau \in [-7 \text{ ns} ; 7 \text{ ns}]$). Cet ensemble de coupure supprime 25 % des évènements totaux acquis lors de la décroissance. En dépit de ces coupures, la composante Compton du spectre est conservée. Ceci est la conséquence du fenêtrage en énergie plus large.

L'analyse de ces deux spectres permet d'extraire les valeurs des coupures en temps et en énergie qui seront utilisées par la suite, et qui sont résumées dans le tableau 6.17.

énergie ($\pm 3\sigma$)	temps ($\pm 3\sigma$)
$E \in [400 \text{ keV}, 600 \text{ keV}]$	$\Delta\tau \in [-7 \text{ ns}, 7 \text{ ns}]$

TABLE 6.17 – Coupures en énergie et en temps utilisées pour l'analyse des données.

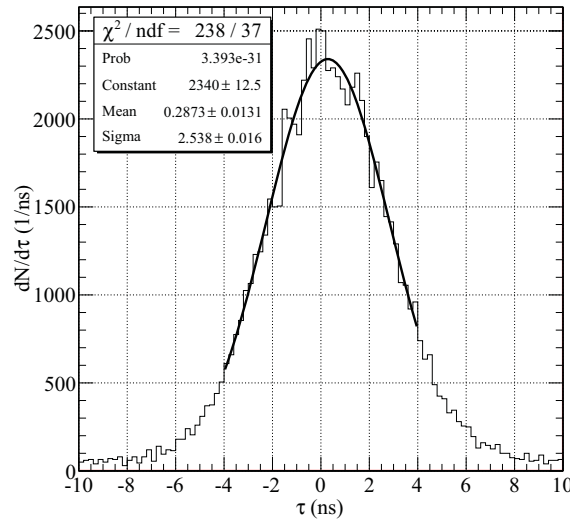


FIGURE 6.34 – Spectre des temps $\tau = t_1 - t_2$ pour $\mu=2$.

Nous allons étudier maintenant les données relatives à l'activation de la cible.

6.3.3.3 Analyse des évènements acquis pendant l'activation

La figure 6.35 présente les spectres en énergie pour différentes coupures. La courbe noire fait référence aux données coupées en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$) et la courbe rouge présente le spectre des évènements coupés en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$), en multiplicité ($\mu=2$) et en temps ($\tau \in [-7 \text{ ns} ; 7 \text{ ns}]$). L'effet cumulé de ces coupures permet de ne garder que 21 % des évènements. Cependant le rapport signal sur bruit est légèrement meilleur dans le second cas.

Afin de comprendre ce comportement, étudions la figure 6.36 qui présente la distribution des temps τ relativement aux données de multiplicité égale à 2 après coupure en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$) (spectre noir) et après coupures en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$) et en énergie ($E \in [400 \text{ keV} ; 600 \text{ keV}]$) (courbe rouge). Cette coupure en énergie permet de conserver uniquement 14 % des évènements de multiplicité $\mu = 2$.

Il y a une contribution importante d'évènements dont la différence en temps est grande. En effet, la distribution des temps τ pour la phase d'activation est très étalée entre -60 ns et 60 ns. Pour cette expérience, les protons arrivent par paquets toutes les 9,4 ns environ. Or, étant donné le *walk* important des impulsions, la fenêtre temporelle au niveau du trigger est fixée à 120 ns. Il est alors possible de détecter des coïncidences provenant de deux particules produites par deux paquets distants de 120 ns, c'est-à-dire 12 paquets d'ions environ.

Ce sont soit des coïncidences fortuites, soit des coïncidences promptes. Aussi, appliquer une coupure sur les temps τ ne permettra pas de supprimer la composante continue du spectre qui caractérise les mauvaises coïncidences.

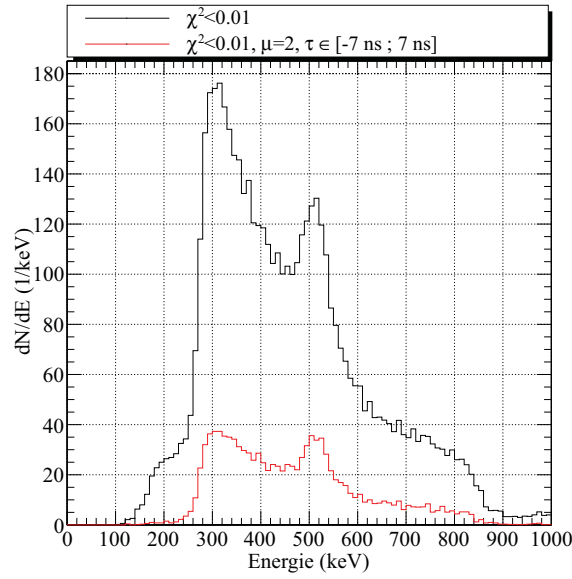


FIGURE 6.35 – Spectre en énergie avec coupure en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$) (courbe noire) et avec coupure en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$), multiplicité ($\mu = 2$) et temps ($\tau \in [-7 \text{ ns} ; 7 \text{ ns}]$) (courbe rouge) relativement à la phase d'activation.

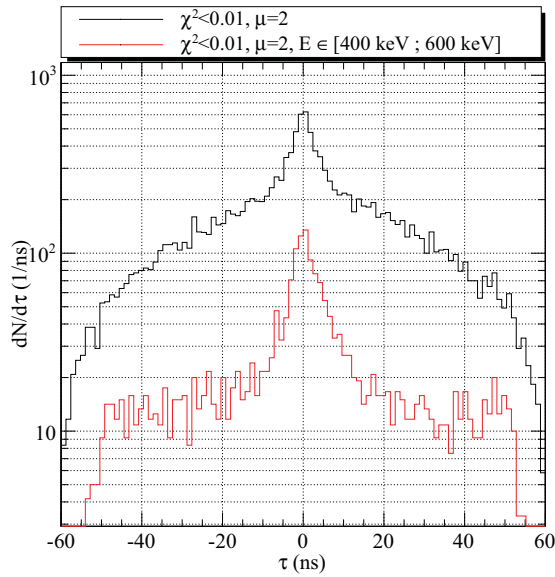


FIGURE 6.36 – Spectres de la différence des temps $\tau = t_1 - t_2$ pour $\mu = 2$ relatif à la phase d'activation : $\chi^2 < 0,01$ (courbe noire), $\chi^2 < 0,01$ et $E \in [400 \text{ keV} ; 600 \text{ keV}]$ (courbe rouge).

De plus, parmi toutes les coïncidences dont la différence de temps appartient à l'intervalle $\pm 3\sigma$ il y a une proportion importante telle que l'énergie déposée par au moins un γ est très différente de 511 keV. Ainsi donc, parmi les multiplicités égales

à 2, la proportion de mauvaises coïncidences n'est pas négligeable. Si l'on suppose que le nombre d'évènements tels que l'énergie déposée par chacun des γ est dans une fenêtre en énergie de $\pm 3\sigma$ et dans une fenêtre en temps de $\pm 3\sigma$ constituent des bonnes coïncidences, alors le nombre de ces coïncidences ne constitue que 7% de tous les évènements de multiplicité égale à deux. Cependant rien ne garantit que parmi ce petit lot restant il n'y a pas de coïncidences promptes et leur sélection n'est pas possible pour cette expérience.

Considérons la figure 6.37. Il s'agit de la superposition de 2 spectres. Le premier spectre en rouge, fait référence à l'énergie déposée pour la phase d'activation après coupures en χ^2 , multiplicité et en temps, ($\chi^2 < 0,01$, $\mu = 2$, $\tau \in [-7 \text{ ns} ; 7 \text{ ns}]$). La seconde courbe en bleu est le spectre de référence déterminée pendant la décroissance (cf. figure 6.33, courbe rouge).

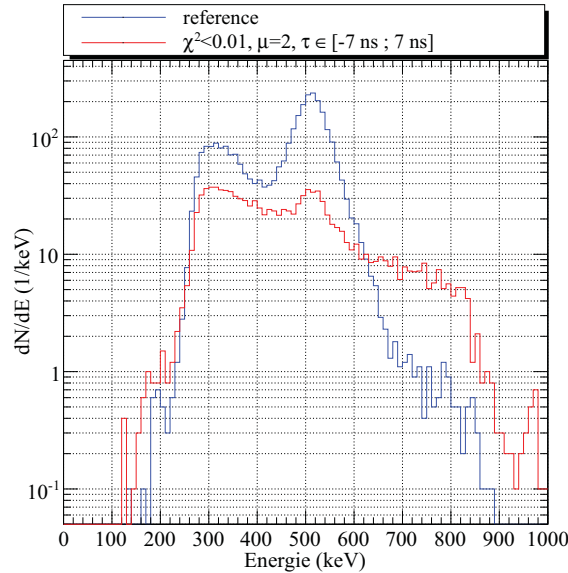


FIGURE 6.37 – Spectres en énergie : énergie déposée pour la phase d'activation après coupures en χ^2 , multiplicité et en temps, ($\chi^2 < 0,01$, $\mu = 2$, $\tau \in [-7 \text{ ns} ; 7 \text{ ns}]$) (courbe rouge), spectre de référence pour la phase de décroissance (courbe bleue).

Alors que ces coupures s'étaient avérées efficaces lors de la précédente expérience, d'après la figure 6.37 elles ne permettent pas ici de séparer la contribution à 511 keV du continuum constituant le bruit de fond.

Nous avons également recherché l'existence d'une corrélation temporelle entre la phase de la RF et le temps moyen de la coïncidence pour des évènements coupés en χ^2 ($\chi^2 < 0,01$), en multiplicité ($\mu = 2$) et en temps ($\tau \in [-7 \text{ ns} ; 7 \text{ ns}]$). Le spectre bidimensionnel résultant est présenté sur la figure 6.38.

Ce spectre bidimensionnel de la différence entre la phase de la RF et la moyenne des temps t_1 et t_2 en fonction de l'énergie cédée dans chacun des cristaux ne présente aucune corrélation temporelle avec le déversement des ions.

A la différence de l'expérience réalisée au GANIL, pour celle-ci aucune cor-

relation temporelle entre le temps de déversement des protons et certaines coïncidences n'a été mise évidence. Aussi, les coïncidences promptes se mélangent aux coïncidences d'annihilation, sans espoir de les distinguer lors de l'analyse.

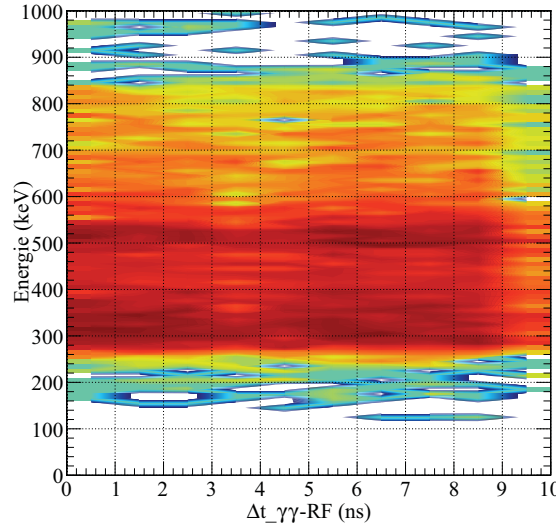


FIGURE 6.38 – Spectre bidimensionnel de l'énergie cédée dans chacun des cristaux en fonction de la différence entre la phase de la RF et la moyenne des temps t_1 et t_2 , au cours de la phase d'activation.

6.4 Bilan

Ce chapitre est entièrement consacré à la mesure expérimentale de l'activité β^+ pendant l'irradiation d'une cible. Deux expériences ont été réalisées sur deux types de faisceaux différents : un faisceau d'ions carbone de 75 MeV.u^{-1} réalisée au GANIL, avec une RF de 12 MHz, et un faisceau de protons de 86 MeV réalisée au CPO, avec une RF=106 MHz.

Concernant l'expérience réalisée au GANIL, nous avons mis en évidence l'existence d'une corrélation temporelle des coïncidences mesurées avec le temps de déversement des ions. De plus, nous avons identifié différentes coupures permettant de réduire la contribution des coïncidences promptes. Il s'agit des coupures sur la multiplicité et sur le temps de déversement des ions, en plus des coupures sur l'énergie et sur la différence des temps de détection. Les données sélectionnées par ces deux coupures combinées sont comparables à celles acquises durant la phase de décroissance.

Concernant l'expérience réalisée au CPO, une telle corrélation temporelle n'a pas été mise en évidence. De plus, aucune coupure ne permet de réhausser le rapport signal-sur-bruit des données acquises.

Ainsi, la prise de données en ligne doit être sélective. La résolution temporelle et la résolution en énergie du dispositif doit permettre de travailler avec des fenêtres analogiques en temps et en énergie étroites.

Une fenêtre étroite en énergie permet d'optimiser la probabilité de détecter une paire γ qui déposent 511 keV sur chacune des voies touchées.

Une fenêtre étroite en temps permet d'une part, de réduire le taux de coïncidences fortuites, et d'autre part de réduire le taux de coïncidences promptes, qui est corrélé à la structure temporelle du faisceau. Non seulement, le rapport signal-sur-bruit est amélioré, mais le temps mort d'acquisition est réduit.

Concernant le temps mort d'acquisition, il est actuellement gouverné par le protocole USB, qui est très lent, par lequel communiquent le bus VME et le PC d'acquisition via le programme d'acquisition développé avec LabView[®]. Ce protocole mis à part, le facteur limitant d'un système à mémoires analogiques est le temps utilisé pour lire les mémoires analogiques à chaque trigger. Les cartes ARS lisent en parallèle 128 échantillons en 128 μ s. Une amélioration potentielle consisterait à utiliser une technologie analogue mais plus récente, appelée DRS (Domino Ring Sampler). A la différence des ARS, les DRS peuvent échantillonner les impulsions analogiques jusqu'à 5 GHz pour une profondeur de 1024 échantillons. De plus, le temps de lecture de ces 1024 échantillons est de $\sim 31 \mu$ s. Par ailleurs, la nouvelle carte VME développée est conçue pour lire plus rapidement les données échantillonnées.

A retenir : Au terme de ce travail, nous retiendrons les points suivants. La mesure en ligne, dans une ambiance bruitée par un taux de particules important, est gouvernée par la nécessité d'un trigger sélectif, afin d'une part, de réduire le temps mort d'acquisition, et d'autre part, d'améliorer le rapport signal sur bruit des données. La sélection des données, c'est à dire l'identification des coïncidences synchrones/asynchrones au déversement des ions, repose sur la structure temporelle du faisceau utilisé. Il s'agit donc d'un ingrédient crucial permettant de rejeter en ligne, un certain nombre de coïncidences. Le prix d'une telle méthodologie est le sacrifice d'une partie des bonnes coïncidences au sens de la TEP. Seule une étude réalisée avec un détecteur de plus grande acceptance permettra de valider ou d'invalidier l'hypothèse de réduction des coïncidences promptes après reconstruction.

Conclusion et perspectives

L'objectif de ce travail est d'étudier les contraintes liées à **une mesure en ligne de la distribution des radionucléides émetteurs de positon** induits, lors des traitements d'hadronthérapie. Cela dans le but d'apporter un contrôle balistique de l'irradiation.

Nous nous sommes astreints, en premier lieu, à poser les jalons de la complexité des traitements afin d'identifier le cadre exact de ce travail. S'agissant d'une étude qui pourra potentiellement être incluse, à terme, dans un protocole de routine, il nous a donc semblé nécessaire d'introduire un certain nombre de concepts du contrôle qualité des traitements d'hadronthérapie. Cependant, avoir une approche globale sur la faisabilité d'un contrôle balistique en ligne n'est pas envisageable. En effet, la statistique induite est intrinsèque aux contraintes d'irradiation qui sont déterminées par des protocoles cliniques. Or, ceux-ci peuvent fortement varier d'un centre à l'autre. En revanche, il est établi que la distribution spatiale de l'activité β^+ est un critère de qualité de la balistique du traitement, et nous nous sommes concentrés sur les problématiques intrinsèques à sa mesure dans une ambiance fortement bruitée.

Dans un deuxième temps, une étude basée sur la simulation Monte Carlo avec GEANT4 a été menée. La première étape a consisté en une évaluation des modèles hadroniques. La conclusion générale de cette étude est que les données expérimentales de références sont tellement rares, qu'il n'est pas possible de conclure de manière tranchée sur la précision des modèles hadroniques. Cependant, nous avons pu étudier l'implémentation de ces différents modèles, ainsi que les différents ingrédients entrant en jeu pour le calcul des collisions nucléaires. On constate ainsi qu'en l'état actuel des choses, nous sommes contraints d'ajuster certains paramètres afin de reproduire les quelques données expérimentales disponibles. Nous avons essayé de donner une vue d'ensemble des modèles sans se focaliser uniquement sur la production des émetteurs de positon. En effet, une acquisition en ligne est bruitée par le taux élevé de particules promptes, notamment des γ .

La question reste donc ouverte et des études plus détaillées doivent être menées. Les modèles nucléaires disponibles dans GEANT4 correspondent au domaine de la physique descriptive et non prédictive. Ces modèles ont été développés afin de fournir une description des mécanismes mis en jeu lors de collisions nucléaires. En effet, l'existence de paramètres « ajustables » dans les modèles en est la preuve. A physique identique, l'action sur ces différents paramètres joue sur les taux de particules secondaires. Cette philosophie rend très difficile l'optimisation simultanée de tous ces paramètres, afin de décrire mais aussi de quantifier avec une grande précision, les taux de particules secondaires et la dose. Il est toutefois intéressant de noter que les ordres de grandeur et les distributions spatiales de certaines particules comme les γ prompts et les émetteurs de positon sont raisonnablement reproduits. Ces résultats constituent un bon point de départ à des

investigations qui devront être menées à une échelle instrumentale.

Ces simulations nous ont également permis d'étudier les contraintes d'acquisition liées à une statistique déterminée par une dose physique. Deux configurations ont été étudiées : une configuration d'irradiation par ions carbone et une autre par protons. Nous avons ainsi quantifié l'impact des mauvaises coïncidences induites par les particules secondaires promptes produites lors de l'irradiation. Les ions étant accélérés par paquets plus ou moins espacés dans le temps (fonction de l'intensité et de la structure du faisceau, déterminée par le type d'accélérateur de particules), ces coïncidences parasites sont détectées de manière synchrone à l'instant où les ions incidents arrivent sur la cible. On supposera que la production de ces particules secondaires est instantanée, alors que la décroissance radioactive est aléatoire. Ainsi, dans la mesure où les paquets d'ions sont espacés dans le temps (typiquement une centaine de ns) il est raisonnable de considérer qu'il existe un intervalle de temps durant lequel il y a peu de particules promptes et majoritairement des γ d'annihilation.

Dans la mesure où l'on souhaite exploiter les données acquises lors d'une irradiation, nous avons élaboré une méthodologie de reconstruction basée sur la distance minimale d'approche entre la droite définissant le faisceau et chacune des lignes de réponse. Cette approche de reconstruction point par point, est motivée par la nécessité de traiter les données de manière quasi-instantanée, afin d'extraire une information balistique pertinente et exploitable durant le traitement. A la différence de la TEP clinique, la distribution d'activité est, au premier ordre, localisée au voisinage du passage du faisceau. Cet *a priori* peut être exploité à deux niveaux. Premièrement, au niveau de la reconstruction. L'algorithme développé est géométrique, mais ceci doit être exploité de manière plus approfondie. Une perspective intéressante de cette approche serait d'inclure cet *a priori* dans des méthodes de reconstruction statistique. Deux questions se posent. Quel est le bénéfice de cet *a priori* dans les algorithmes statistiques par rapport à celui du temps de vol ? Quel est l'effet du cumul du temps et de cet *a priori* ? Il peut être également exploité comme critère de sélection des bonnes coïncidences au sens de la TEP. Cette sélection semble prometteuse dans la mesure où elle permet de restaurer l'information balistique. De plus, elle peut être implémentée dans les FPGA de l'électronique frontale. Ceci permettrait de réduire le temps mort si cette condition est incluse dans la logique de décision, de réduire le flot de données à faire transiter dans le dispositif d'acquisition et enfin, de réhausser le rapport signal sur bruit, si l'on considère que le signal est constitué de bonnes coïncidences au sens de la TEP et le bruit est constitué de coïncidences parasites liées aux particules autres que des γ d'annihilation. Seule une confirmation expérimentale permettra de confirmer cette hypothèse. Cependant, elle offre la perspective de rendre viable une mesure en ligne, quelle que soit la structure temporelle du faisceau.

Enfin, une étude expérimentale de la mesure en ligne de l'activité β^+ a été conduite. A ce jour, nous avons pu mettre en évidence l'existence de coïncidences synchrones au déversement des ions, caractéristiques des coïncidences promptes, dans le cas où les paquets d'ions sont bien espacés (cf. expérience réalisée au GA-

NIL). Cependant, lorsque les paquets sont trop reserrés, cette corrélation temporelle n'a pas pu être mise en évidence. Cette étude permet de conclure qu'une mesure en ligne est techniquement viable dans les conditions du GANIL. En dépit de cela, lorsque la structure temporelle impose que les paquets sont très proches, en l'état actuel des choses on ne peut rien conclure. En effet, indépendamment des limites intrinsèques du détecteur conçu, il persiste des zones d'ombres notamment sur des points de « faisceauologie ». En effet, l'hypothèse qui est faite est que les ions sont regroupés par paquets et ce, quelle que soit la structure temporelle. Or, expérimentalement, cela n'a pas été vérifié. Au GANIL, c'est le cas, mais au CPO rien n'est moins sûr. Est-ce un effet de résolution temporelle insuffisante ? Est-ce lié au fait que les ions sont effectivement accélérés par paquets à l'injection, mais qu'ils se dispersent au moment de l'extraction, si bien qu'ils arrivent équirépartis sur 10 ns à l'arrivée sur la cible ? Le signal utilisé comme étant celui de la RF du cyclotron était-il correct ? Toutes ces questions montrent que tant que ces zones d'ombres persisteront, il n'est pas raisonnable de conclure qu'il ne sera jamais possible de voir une telle structure temporelle dans les données acquises. Quoiqu'il en soit, nous avons tout à notre disposition pour lever ce voile d'obscurité. Cela passera notamment par des mesures réalisées sur le faisceau afin de le caractériser.

Le dispositif testé exploite l'échantillonnage des impulsions et des possibilités de traitement numériques associées. Il ne s'agit certes pas du dispositif le plus performant, mais il démontre notre capacité à concevoir un détecteur fonctionnel, fondé sur une technologie issue de la physique des hautes énergies et transposable pour des applications médicales. L'échantillonnage des impulsions constitue un atout de taille pour débroussailler les contraintes d'acquisition en ligne. En effet, problème de temps mort mis-à-part, l'expérience peut être rejouée lors de l'analyse, les fenêtres modifiées à souhaits afin d'extraire les informations pertinentes. Dans l'immédiat un tel détecteur offre des perspectives intéressantes sur le plan fondamental. De fait la question de la pertinence de cette technologie par rapport à une autre plus classique ne se pose plus, dans la mesure où celle-ci permet d'effectuer un certain nombre de tris *a posteriori*.

Les jalons sont à présent clairement posés, et la suite logique de ce travail doit déboucher sur la construction d'un prototype de plus grande acceptance, incluant toutes les spécifications identifiées. Ce chantier est actuellement en cours depuis l'Automne 2011, afin de construire un dispositif dont la fonction sera double : d'une part, il devra permettre de réaliser des mesures de sections efficaces de production de radionucléides émetteurs de positon induits par des faisceaux de protons et d'ions carbone. D'autre part, il devra donner la possibilité de confirmer certains résultats et de valider ou invalider certaines hypothèses, notamment celle concernant les coupures sur la reconstruction. A terme, ce détecteur pourrait être intégré à un protocole clinique de traitement afin d'étudier les réelles potentialités d'un contrôle balistique en ligne.

Les trois principales améliorations de ce nouveau détecteur sont : l'acceptance permettant de reconstruire les données, l'électronique frontale permettant d'échantillonner plus rapidement et avec une meilleure résolution temporelle, et enfin,

une acquisition rapide, capable d'encaisser des grands taux de comptage ce qui permettra de réduire ces problèmes de temps mort.

Qu'en est-il du contrôle dosimétrique ? Peut-on envisager un contrôle dosimétrique *in-vivo* en ligne ? La question reste ouverte. Mais la piste de radionucléides de courte période physique serait peut-être le point de départ d'une mesure dosimétrique.

Annexe : Calibration en énergie et équilibrage des gains

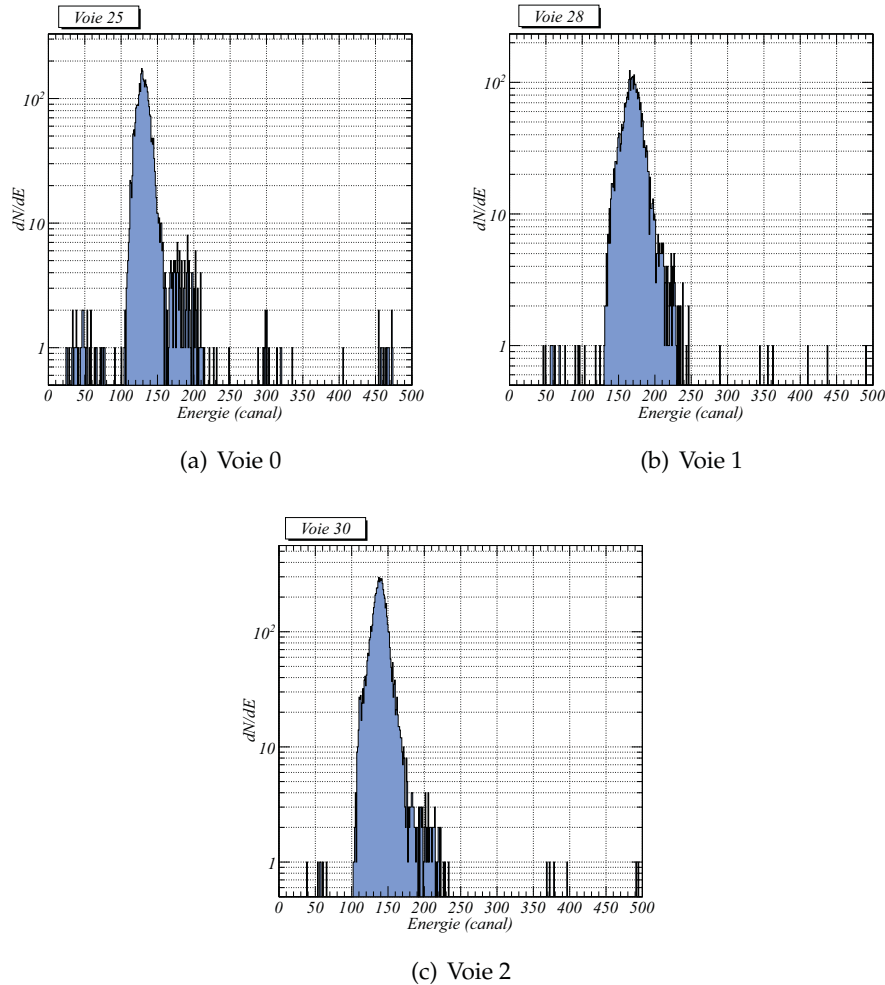


FIGURE 6.39 – Quelques spectres bruts en énergie.

Chacune des voies a été calibrée en laboratoire à l'aide d'une source de sodium 22 (^{22}Na). Les gains de chacune des APD ont été équilibrés de sorte que la raie correspondante au pic photoélectrique de 511 keV corresponde à une amplitude 250 mV associé au canal d'ADC 150. Les cartes haute tension conçues au laboratoire étant très bien régulées ($< 0,5$ V), les gains des APD peuvent cependant varier avec la température. Bien que cette dérive en température n'ait pas été caractérisée, elle est clairement marquée sur les spectres bruts. Ce comportement est visible sur la figure 6.39. Il s'agit de spectres bruts en énergie de quelques voies. En dépit des ré-

glages réalisées en laboratoire, les instabilités des APD conduisent à des variations du gain.

Lors de l'analyse les gains sont rééquilibrés en réajustant chacun des pics photoélectriques sur le canal 150 (cf. figure 6.40).

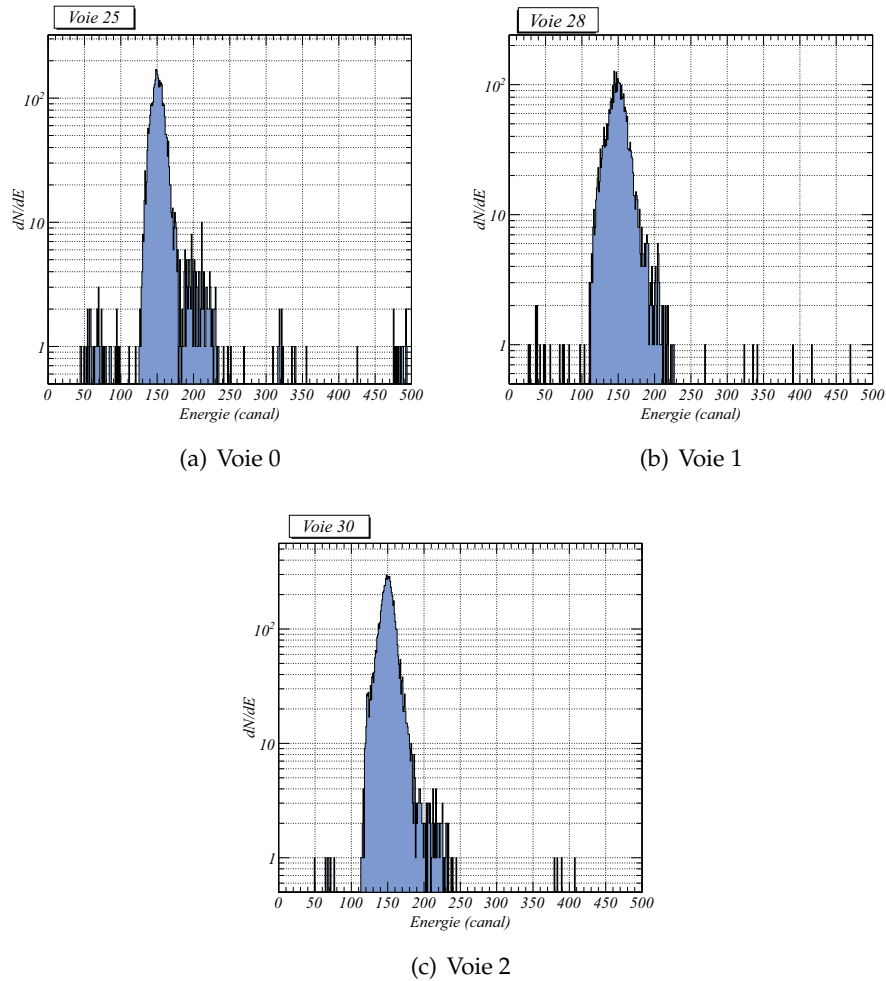


FIGURE 6.40 – Quelques spectres en énergie corrigés.

Bibliographie

Relativistic ion beams for treating human cancer, 2010. (Cité en pages 22 et 137.)

S Espana, X Zhu, J Daartz, G El Fakhri, T Bortfeld, and H Paganetti. The reliability of proton-nuclear interaction cross-section data to predict proton-induced pet images in proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56(9) :2687, 2011. (Cité en pages 115 et 117.)

S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce, M. Asai, D. Axen, S. Banerjee, G. Barrand, F. Behner, L. Bellagamba, J. Boudreau, L. Broglia, A. Brunengo, H. Burkhardt, S. Chauvie, J. Chuma, R. Chytracsek, G. Cooperman, G. Cosmo, P. Degtyarenko, A. Dell'Acqua, G. Depaola, D. Dietrich, R. Enami, A. Feliciello, C. Ferguson, H. Fesefeldt, G. Folger, F. Foppiano, A. Forti, S. Garelli, S. Giani, R. Giannitrapani, D. Gibin, J.J. Gómez Cadenas, I. González, G. Gracia Abril, G. Greeniaus, W. Greiner, V. Grichine, A. Grossheim, S. Guatelli, P. Gumplinger, R. Hamatsu, K. Hashimoto, H. Hasui, A. Heikkinen, A. Howard, V. Ivanchenko, A. Johnson, F.W. Jones, J. Kallenbach, N. Kanaya, M. Kawabata, Y. Kawabata, M. Kawaguti, S. Kelner, P. Kent, A. Kimura, T. Kodama, R. Kokoulin, M. Kossov, H. Kurashige, E. Lamanna, T. Lampén, V. Lara, V. Lefebure, F. Lei, M. Liendl, W. Lockman, F. Longo, S. Magni, M. Maire, E. Medernach, K. Minamimoto, P. Mora de Freitas, Y. Morita, K. Murakami, M. Nagamatsu, R. Nartallo, P. Nieminen, T. Nishimura, K. Ohtsubo, M. Okamura, S. O'Neale, Y. Oohata, K. Paech, J. Perl, A. Pfeiffer, M.G. Pia, F. Ranjard, A. Rybin, S. Sadilov, E. Di Salvo, G. Santin, T. Sasaki, N. Savvas, Y. Sawada, S. Scherer, S. Sei, V. Sirotenko, D. Smith, N. Starkov, H. Stoecker, J. Sulkimo, M. Takahata, S. Tanaka, E. Tcherniaev, E. Safai Tehrani, M. Tropeano, P. Truscott, H. Uno, L. Urban, P. Urban, M. Verderi, A. Walkden, W. Wander, H. Weber, J.P. Wellisch, T. Wenaus, D.C. Williams, D. Wright, T. Yamada, H. Yoshida, and D. Zschiesche. Geant4—a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3) :250 – 303, 2003. (Cité en page 85.)

J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P.A. Dubois, M. Asai, G. Barrand, R. Capra, S. Chauvie, R. Chytracsek, G.A.P. Cirrone, G. Cooperman, G. Cosmo, G. Cuttone, G.G. Daquino, M. Donszelmann, M. Dressel, G. Folger, F. Foppiano, J. Generowicz, V. Grichine, S. Guatelli, P. Gumplinger, A. Heikkinen, I. Hrivnacova, A. Howard, S. Incerti, V. Ivanchenko, T. Johnson, F. Jones, T. Koi, R. Kokoulin, M. Kossov, H. Kurashige, V. Lara, S. Larsson, F. Lei, O. Link, F. Longo, M. Maire, A. Mantero, B. Mascialino, I. McLaren, P.M. Lorenzo, K. Minamimoto, K. Murakami, P. Nieminen, L. Pandola, S. Parlati, L. Peralta, J. Perl, A. Pfeiffer, M.G. Pia, A. Ribon, P. Rodrigues, G. Russo, S. Sadilov, G. Santin, T. Sasaki, D. Smith, N. Starkov, S. Tanaka, E. Tcherniaev, B. Tome, A. Trindade, P. Truscott,

- L. Urban, M. Verderi, A. Walkden, J.P. Wellisch, D.C. Williams, D. Wright, and H. Yoshida. Geant4 developments and applications. *IEEE TNS*, 53(1) :270–278, feb. 2006. (Cité en page 85.)
- A.F. Benedick, L.L. Kathy, M.M. Gwynne, K.V. Susan, L.M. Daniel, and L.K. Marc. The impact of treatment complexity and computer-control delivery technology on treatment delivery errors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42 :651–659, 1998. (Cité en page 61.)
- R Bimbot, H Geissel, H Paul, A Shinner, and P Sigmund. *Stopping of Ions Heavier than Helium*. ICRU report 73. Oxford University Press, 2005. (Cité en page 95.)
- Victor Bom, Leila Joulaeizadeh, and Freek Beekman. Real-time prompt gamma monitoring in spot-scanning proton therapy using imaging through a knife-edge-shaped slit. *Physics in medicine and biology*, 57, 2012. (Cité en pages 77 et 78.)
- P.-Y. Bondiau, K. Bénézer, ndorf V.Becke, D.Peiffert, J.-P.Gérard, X.Mirabel, A.Noël, V.Marchesi, T.Lacornierie, T.Sarrazin, J.Herauld, S.Marcié, G.Angellier, and E.Lartigau. Radiothérapie stéréotaxique robotisée par cyberknife® : aspects techniques et indications. *Cancer/Radiothérapie*, 11, 2007. (Cité en page 20.)
- J.P Bondorf, A.S. Botvina, A.S. Iljinov, I.N. Mushustin, K. Sneppen, and R. Donangelo. Statistical simulation of the break-up of highly excited nuclei. *Nuclear Physics*, A475 :663–686, 1987. (Cité en page 49.)
- J.P Bondorf, A.S. Botvina, A.S. Iljinov, I.N. Mushustin, and K. Sneppen. Statistical multifragmentation of nuclei. *Physics Report*, 257 :133–221, 1995. (Cité en pages 49 et 50.)
- Benjamin Braunn. *La fragmentation du ^{12}C à 95 MeV par nucléon appliquée au domaine de la hadronthérapie. Etude expérimentale et simulations sur cibles épaisses de PMMA*. PhD thesis, Université de CAEN BASSE-NORMANDIE, 2010. (Cité en pages 96 et 119.)
- Alejandro Carabe, Maryam Moteabbed, Nicolas Depauw, Jan Schuemann, and Harald Paganetti. Range uncertainty in proton therapy due to variable biological effectiveness. *Physics in Medicine and Biology*, 57(5) :1159, 2012. (Cité en page 40.)
- M.E. Casey and R Nutt. A multicrystal two dimensionnal bgo detector system for positron emission tomography. *IEEE TNS*, 33(1) :460–463, 1986. (Cité en page 122.)
- M. Chadwick, P. Oblozinsky, M. Herman, N. Greene, R. McKnight, D. Smith, P. Young, R. MacFarlane, G. Hale, and S. Frankle. Endf/b-vii.0 : Next generation evaluated nuclear data library for nuclear science and technology. *Nuclear Data Sheets*, 107(12) :2931–3060, 2006. (Cité en page 96.)

Satoshi Chiba, Mark B. Chadwick, Koji Niita, Toshiki Maruyama, Tomoyuki Maruyama, and Akira Iwamoto. Nucleon-induced preequilibrium reactions in terms of the quantum molecular dynamics. *Phys. Rev. C*, 53 :1824–1832, 1995. (Cité en page [87](#).)

Satoshi Chiba, Osamu Iwamoto, Tokio Fukahori, Koji Niita, Toshiki Maruyama, Tomoyuki Maruyama, and Akira Iwamoto. Analysis of proton-induced fragment production cross sections by the quantum molecular dynamics plus statistical decay model. *Phys. Rev. C*, 54 :285–291, 1996. (Cité en page [87](#).)

Anthony Coliaux. *Implication de l'effet oxygène et des anti-oxydants dans le processus de radiolyse de l'eau induit par l'irradiation aux ions de haute énergie : simulations numériques pour la radiologie*. PhD thesis, Université Claude Bernard- Lyon 1, 2009. (Cité en pages [11](#) et [54](#).)

Stephanie E. Combs, Malte Ellerbrock, Thomas Haberer, Daniel Habermehl, Angelika Hoess, Oliver Jäkel, Alexandra Jensen, Swantje Klemm, Marc Münter, Jakob Naumann, Anna Nikoghosyan, Susanne Oertel, Katia Parodi, Stefan Rieken, and Jürgen Debus. Heidelberg ion therapy center (hit) : Initial clinical experience in the first 80 patients. *Acta Oncologica*, 49, 2010. (Cité en page [28](#).)

Paulo Crespo, Georgy Shakirin, and Wolfgang Enghardt. On the detector arrangement for in-beam pet for hadron therapy monitoring. *Physics in Medicine and Biology*, 51 :2143, 2006. (Cité en page [73](#).)

Paulo Crespo, Georgy Shakirin, Fine Fiedler, Wolfgang Enghardt, and Andreas Wagner. Direct time-of-flight for quantitative, real-time in-beam pet : a concept and feasibility study. *Physics In Medecine And Biology*, 52 :6795, 2007. (Cité en pages [22](#), [73](#) et [140](#).)

Paulo Alexandre Vieira Crespo. *Optimization of In-Beam Positron Emission Tomography for Monitoring Heavy Ion Tumor Therapy*. PhD thesis, Vom Fachbereich Physik der Technischen Universität Darmstadt, 2005. (Cité en pages [10](#), [11](#), [12](#), [23](#), [24](#), [56](#), [71](#) et [98](#).)

R. de Crevoisier, A. Isambert, A. Lisbona, V. Bodez, M. Marguet, F. Lafay, R. Remonnay, and J.-L. Lagrange. Radiothérapie guidée par l'image. *Cancer/Radiothérapie*, 11, 2007. (Cité en pages [18](#) et [19](#).)

Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, and Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. report 13 : solid cancer and noncancer disease mortality : 1950-1997 pre-conceptional risks of radiation exposure in the offspring of uk nuclear workers and of the japanese atomic bomb survivors comare statement on green audit occasional paper 2002/5, cancer in burnham on sea north : Results of the pcah (parents concerned about hinkley) questionnaire fasset project environment agency r and d reports on environmental radiation protection

- euratom calls recent nrpb publications (july-october 2003) the society for radiological protection : New members forthcoming meetings. *Journal of Radiological Protection*, 23, 2003. (Cité en page 31.)
- B. Dubray, P. Giraud, and A. Beaudré. Glossaire de la radiothérapie conformationnelle. *Cancer/Radiothérapie*, 3, 1999. (Cité en page 7.)
- B. Dubray, I. Barillot, J. Anah, F. Missohou, N. Varmenot, and E. Batin. Le contrôle de qualité en cours d'irradiation. *Cancer/Radiothérapie*, 7, 2003. (Cité en page 64.)
- W Enghardt, J Debus, T Haberer, B-G Hash, R Hinz, O Jäkel, M Krämer, K Lauckner, J Pawelke, and F Pönish. The physical and radiobiological basis of the local effect model : a response to the commentary by r. katz. *Nuclear Physics A*, 654, 1999. (Cité en page 70.)
- F Feinstein. The analogue ring sampler : A front-end chip for antares. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, 504 :258–261, 2006. (Cité en page 170.)
- Fine Fiedler, Georgy Shakirin, Judith Skowron, Henning Braess, Paulo Crespo, Daniela Kunath, Jörg Pawelke, Falk Pönisch, and Wolfgang Enghardt. On the effectiveness of ion range determination from in-beam pet data. *Physics In Medicine And Biology*, 55, 2010. (Cité en page 71.)
- G. Folger, V.N. Ivanchenko, and J.P. Wellish. The binary cascade. *European Physical Journal*, A(21) :407–417, 2004. (Cité en page 48.)
- F Le Foulher, M Bajard, D Dauvergne, N Freud, P Henriquet, S Karkar, J-M Letang, R Plescak, C Ray, D Schardt, E Testa, M Testa, and L Lestand. Monte carlo simulations of prompt γ emission during carbon ion irradiation. *IEEE TNS*, 57 :2768 – 2772, 2010. (Cité en pages 96, 108 et 112.)
- P. Francois and E. Lartigau. Analyse des risques en radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 13 :574 – 580, 2009. (Cité en page 62.)
- Michael Goitein. Trials and tribulations in charged particle radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 95, 2010. (Cité en page 30.)
- J.-P. Gérard, J. Thariat, P. Giraud, and J.-M. Cosset. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. *Bulletin du Cancer*, 97, 2010. (Cité en page 6.)
- J.-L. Habrand, S. Bolle, J. Datchary, C. Alapetite, S. Petras, S. Helfre, L. Feuvret, V. Calugaru, L. De Marzi, A. Bouyon-Monteau, R. Dendale, C. Kalifa, J. Grill, and F. Doz. La protonthérapie en radiothérapie pédiatrique. *Cancer/Radiothérapie*, 13, 2009. (Cité en pages 26 et 28.)
- E. Haettner, H. Iwase, and D. Schardt. Experimental fragmentation studies with 12 c therapy beams. *Radiat. Prot. Dosim.*, 122(1-4) :485, 2006. URL <http://dx.doi.org/10.1093/rpd/nc1402>. (Cité en page 96.)

- HAS. Hadronthérapie par ions carbone, 2010. (Cité en pages 28 et 30.)
- Pierre Henriquet. *Etude de l'émission de particules chargées secondaires dans l'optique d'un monitoring faisceau et de la dosimétrie en ligne en hadronthérapie*. PhD thesis, Université Claude Bernard, Lyon 1, 2011. (Cité en pages 13, 79 et 80.)
- ICRU. *The quality factor in radiation protection*. International Commission on Radiation Unit, 1986. (Cité en page 54.)
- INCa, SFFPM, and ASN. Le guide pour la pratique quotidienne de la dosimétrie in vivo en radiothérapie externe, 2008. (Cité en page 65.)
- D. Kinet J. Cugnon and J. Vandermeulen. Pion production in central high energy nuclear collisions. *Nuclear Physics*, A379 :553, 1982. (Cité en page 48.)
- J. Aichelin. The quantum molecular dynamics approach. *Progress in Particle and Nuclear Physics*, 30 :191–218, 1993. (Cité en page 46.)
- J. Jakubek, C. Granja, B. Hartmann, O. Jaekel, M. Martisikova, L. Opalka, and S. Pospisil. Imaging with secondary radiation in hadrontherapy beams with the 3d sensitive voxel detector, 2011. (Cité en pages 13, 79 et 80.)
- J. Kataokaa, T. Saitoa, Y. Kuramotoa, T. Ikagawaa, Y. Yatsua, J. Kotokua, M. Arimotoa, N. Kawaia, Y. Ishikawab, and N. Kawabatab. Recent progress of avalanche photodiodes in high-resolution x-rays and γ -rays detection. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, 541 :398–404, 2005. (Cité en pages 18 et 168.)
- A Knopf, K Parodi, H Paganetti, E Cascio, A Bonab, and T Bortfeld. Quantitative assessment of the physical potential of proton beam range verification with pet/ct. *Physics in Medicine and Biology*, 53 :4137, 2008. (Cité en page 75.)
- A Knopf, K Parodi, T Bortfeld, H A Shih, and H Paganetti. Systematic analysis of biological and physical limitations of proton beam range verification with offline pet/ct scans. *Physics in Medicine and Biology*, 54 :4477, 2009. (Cité en page 75.)
- S. Kox, A. Gamp, C. Perrin, J. Arvieux, R. Bertholet, J. F. Bruandet, M. Buenerd, R. Cherkaoui, A. J. Cole, Y. El-Masri, N. Longequeue, J. Menet, F. Merchez, and J. B. Viano. Trends of total reaction cross sections for heavy ion collisions in the intermediate energy range. *Phys. Rev. C*, 35 :1678–1691, 1987. (Cité en page 100.)
- Shunsuke Kurosawa, Hidetoshi Kubo, Kazuki Ueno, Shigeto Kabuki, Satoru Iwaki, Michiaki Takahashi, Kojiro Taniue, Naoki Higashi, Kentaro Miuchi, Toru Tanimori, Dogyun Kim, and Jongwon Kim. Prompt gamma detection for range verification in proton therapy. *Current Applied Physics*, 12(2) :364 – 368, 2012. (Cité en page 77.)
- A. Lisbona, D. Averbeck, S. Supiot, G. Delpon, D. Ali, F. Vinas, C. Diana, C. Muriu, and J.-L. Lagrange. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (rcmi) guidée par l'image : impact de l'augmentation du volume irradié à faible dose ? *Cancer/Radiothérapie*, 14, 2010. (Cité en page 21.)

- Shitao Liu, Jiguo Liu, Yuxuan Zhang, Soonseok Kim, Hongdi Li, Rocio Ramirez, Yu Wang, Hossain Baghaei, and Wai-Hoi Wong. New 9×9 and 10×10 bgo block detector for human pet using pmt quadrant sharing design. *IEEE TNS*, 55(1) : 457–462, 2008. (Cité en page [122](#).)
- J. Llacer. Positron emission medical measurements with accelerated radioactive ion beams. *Nucl. Sci. Appl.*, 1988. (Cité en page [68](#).)
- Shannon M. MacDonald, Sairos Safai, Alexei Trofimov, John Wolfgang, Barbara Fullerton, Beow Y. Yeap, Thomas Bortfeld, Nancy J. Tarbell, and Torunn Yock. Proton radiotherapy for childhood ependymoma : Initial clinical outcomes and dose comparisons. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 71, 2008. (Cité en pages [10](#) et [25](#).)
- H Mathez, P Russo, G-N Lu, P Pittet, L Quiquerez, J Lecoq, and G Bohner. A charge-sensitive amplifier associated with apd or pmt for pet scanners. *Nuclear Instruments Methods in Physics Research Section A*, 613 :134–140, 2010. (Cité en page [168](#).)
- NIRS-ETOILE. Nirs etoile joint symposium on carbon ion radiotherapy, 2009. (Cité en pages [21](#), [40](#), [55](#) et [81](#).)
- Teiji Nishio, Aya Miyatake, Takashi Ogino, Keiichi Nakagawa, Nagahiro Saijo, and Hiroyasu Esumi. The development and clinical use of a beam on-line pet system mounted on a rotating gantry port in proton therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 76 :277 – 286, 2010. (Cité en page [75](#).)
- G Noël, L Feuvret, R Ferrand, and J.-J Mazon. Le traitement par faisceaux de particules : hadronthérapie partie i : bases physiques et expérience clinique de la protonthérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 7, 2003. (Cité en page [26](#).)
- R. Oozeer, B. Chauvet, R. Garcia, C. Berger, C. Félix-Faure, and F. Reboul. Evaluation dosimétrique d’une radiothérapie conformationnelle : le facteur de conformation. *Cancer/Radiothérapie*, 4, 2000. (Cité en page [6](#).)
- Harald Paganetti. Range uncertainties in proton therapy and the role of monte carlo simulations. *Physics In Medecine And Biology*, 57 :1159, 2012. (Cité en page [164](#).)
- K. Parodi, W. Enghardt, and T. Habere. In-beam pet measurements of β^+ radioactivity induced by proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 47 :21–36, 2002. (Cité en pages [14](#), [15](#), [115](#), [117](#), [118](#) et [119](#).)
- K. Parodi, P. Crespo, H. Eickhoff, T. Haberer, J. Pawelke, D. Schardt, and W. Enghardt. Random coincidences during in-beam pet measurements at microbunched therapeutic ion beams. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 545 :446 – 458, 2005. (Cité en page [72](#).)

- Katia Parodi. *On the feasibility of dose quantification with in-beam PET data in radiotherapy with carbon ion and proton beam*. PhD thesis, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften der Technischen Universität Dresden, 2004. (Cité en pages 21, 71, 96, 97, 98 et 115.)
- Katia Parodi, Harald Paganetti, Helen A. Shih, Susan Michaud, Jay S. Loeffler, Thomas F. DeLaney, Norbert J. Liebsch, John E. Munzenrider, Alan J. Fischman, Antje Knopf, and Thomas Bortfeld. Patient study of in vivo verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 68 :920 – 934, 2007. (Cité en pages 13 et 75.)
- Katia Parodi, Thomas Bortfeld, and Thomas Haberer. Comparison between in-beam and offline positron emission tomography imaging of proton and carbon ion therapeutic irradiation at synchrotron- and cyclotron-based facilities. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 71 :945 – 956, 2008. (Cité en page 76.)
- J Pawelke, W Enghardt, T Haberer, B-G Hash, R Hinz, M Krämer, E Lauckner, and M Sobiella. In-beam pet imaging of the control of heavy-ion tumour therapy. *IEEE TNS*, 44, 1997. (Cité en page 70.)
- Erwin B. Podgorsak. *Review of Radiation Oncology Physics : A handbook for teachers and students*. 2003. (Cité en pages 21, 14 et 40.)
- J C Polf, S Peterson, G Ciangaru, M Gillin, and S Beddar. Prompt gamma-ray emission from biological tissues during proton irradiation : a preliminary study. *Physics in Medicine and Biology*, 54(3) :731, 2009a. (Cité en page 77.)
- J C Polf, S Peterson, M McCleskey, B T Roeder, A Spiridon, S Beddar, and L Trache. Measurement and calculation of characteristic prompt gamma ray spectra emitted during proton irradiation. *Physics in Medicine and Biology*, 54(22) :N519, 2009b. (Cité en page 77.)
- M. Priegnitz, F. Fiedler, D. Kunath, K. Laube, K. Parodi, F. Sommerer, and W. Enghardt. A novel approach for predicting the positron emitter distributions produced during therapeutic ion irradiation. *IEEE NSS Conference Record*, 2008a. (Cité en pages 96 et 98.)
- M. Priegnitz, D. Mockel, K. Parodi, F. Sommerer, F. Fiedler, and W Enghardt. In-beam pet measurement of ${}^7\text{Li}^{3+}$ irradiation induced β^+ activity. *Physics in Medicine and Biology*, 53(16) :4443, 2008b. (Cité en pages 96 et 98.)
- Marlen Priegnitz, Fine Fiedler, Daniela Kunath, Kristin Laube, and Wolfgang Enghardt. An experiment-based approach for predicting positron emitter distributions produced during therapeutic ion irradiation. *IEEE TNS*, 59(1) :77–87, 2012. (Cité en pages 96 et 98.)

- Igor Pshenichnov, Igor Mishustin, and Walter Greiner. Distributions of positron-emitting nuclei in proton and carbon-ion therapy studied with geant4. *Physics in Medicine and Biology*, 51(23) :6099, 2006. (Cité en pages 21, 96 et 97.)
- M.H. Richard, M. Chevalier, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, F. Le Foulher, J.M Létang, G. Montarou, C. Ray, F. Roellinghoff, E. Testa, and A.H. Walenta. Design study of a compton camera for prompt γ imaging during ion beam therapy, 2009. (Cité en page 77.)
- M.H. Richard, M. Chevalier, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, F. Le Foulher, J.M. Létang, G. Montarou, C. Ray, F. Roellinghoff, E. Testa, and A.H. Walenta. Design guidelines for a double scattering compton camera for prompt- γ imaging during carbon ions beam therapy : A monte carlo simulation study. *IEEE TNS*, 58(1), 2011. (Cité en pages 13, 77 et 78.)
- I. Rinaldi, S Brons, O. Jäkel, A. Mairani, R. Panse, B. Voss, and K. Parodi. Investigations on novel imaging techniques for ion beam therapy ; carbon ion radiography and tomography, 2011. (Cité en pages 12 et 66.)
- J.C. Rosenwald, G.Gaboriaud, and D.Ponvert. La radiothérapie conformationnelle : principes et classification. *Cancer/Radiothérapie*, 3, 1999. (Cité en page 6.)
- D.R. Schaart, S. Seifert, R. Vinke, H. T. van Dam, P. Dendooven, H. Löhner, and F. J. Beekman. Labr3 :ce and sipms for time-of-flight pet : achieving 100 ps coincidence resolving time. *Physics In Medecine And Biology*, 55, 2010. (Cité en page 74.)
- Dieter Schardt, Thilo Elsaesser, and Daniela Schulz-Ertner. Heavy-ion tumor therapy : Physical and radiobiological benefits. *Reviews on Modern Physics*, 82, 2010. (Cité en page 24.)
- M Scholz and G Kraft. The physical and radiobiological basis of the local effect model : a response to the commentary by r. katz. *Radiation Research*, 161, 2004. (Cité en page 56.)
- Daniela Schulz-Ertner, Anna Nikoghosyan, Christoph Thilmann, Thomas Haberger, Oliver Jäkel, Christian Karger, Gerhard Kraft, Michael Wannenmacher, and Jürgen Debus. Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 58, 2004. (Cité en pages 21, 28 et 29.)
- Georgy Shakirin, Henning Braess, Fine Fiedler, Daniela Kunath, Kristin Laube, Katia Parodi, Marlen Priegnitz, and Wolfgang Enghardt. Implementation and workflow for pet monitoring of therapeutic ion irradiation : a comparison of in-beam, in-room, and off-line techniques. *Physics in Medicine and Biology*, 56(5) : 1281, 2011. (Cité en pages 12, 70, 75, 76 et 77.)
- W. Shen, B. Wang, J. Feng, W. Zhan, Y. Zhu, and E. Feng. Total reaction cross section for heavy-ion collisions and its relation to the neutron excess degree of freedom. *Nuc. Phys. A*, 491 :130–146, Jan 1986. (Cité en pages 87, 88 et 100.)

F Smeets, J and Roellingho, D Prieels, F Stichelbaut, A Benilov, P Busca, C Fiorini, R Peloso, M Basilavecchia, T Frizzi, J.C. Dehaes, and A Dubus. Prompt gamma imaging with a slit camera for real time range control in proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57, 2012. (Cité en pages 77 et 78.)

Florian Sommerer. *On the feasibility of dose quantification with in-beam PET data in radiotherapy with ^{12}C and proton beams*. PhD thesis, Fakultät für Physik der Technischen Universität Wien, 2007. (Cité en pages 96 et 98.)

Herman Suit, Thomas DeLaney, Saveli Goldberg, Harald Paganetti, Ben Clasie, Leo Gerweck, Andrzej Niemierko, Eric Hall, Jacob Flanz, Josh Hallman, and Alexei Trofimov. Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*, 95, 2010. (Cité en page 30.)

Eric Suraud. *Noyaux en Collision*. Ecole Joliot-Curie de physique nucléaire. 1995. (Cité en page 45.)

Eric Suraud. *Physique des collisions nucléaires*. Herman, 1998. (Cité en pages 11, 44 et 45.)

Zahra Taheri-Kadkhoda, Thomas Bjork-Eriksson, Simeon Nill, Jan Wilkens, Uwe Oelfke, Karl-Axel Johansson, Peter Huber, and Marc Munter. Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma : a comparative treatment planning study of photons and protons. *Radiation Oncology*, 3, 2008. (Cité en pages 11, 26, 52 et 53.)

Hideaki Tashima, Taiga Yamaya, Eiji Yoshida, Shoko Kinouchi, Mitsuo Watanabe, and Eiichi Tanaka. A single-ring openpet enabling pet imaging during radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57 :4705, 2012. (Cité en page 72.)

Etienne Testa, Marcel Bajard, Michel Chevalier, Denis Dauvergne, Fabrice Le Foulher, Nicolas Freud, Jean Michel Letang, Jean Claude Poizat, Cedric Ray, and Mauro Testa. Monitoring the bragg peak location of 73 mev/u carbon ions by means of prompt gamma-ray measurements. *Applied Physics letters*, 93, 2008. (Cité en pages 77, 96 et 108.)

Etienne Testa, Marcel Bajard, Michel Chevalier, Denis Dauvergne, Fabrice Le Foulher, Nicolas Freud, Jean Michel Letang, Jean Claude Poizat, Cedric Ray, and Mauro Testa. Dose profile monitoring with carbon ions by means of prompt-gamma measurements. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 267, 2009. (Cité en pages 77, 96 et 108.)

Mauro Testa. *Physical measurements for ion range verification in charged particle therapy*. PhD thesis, Université Claude Bernard, Lyon 1, 2010. (Cité en pages 78, 96 et 108.)

- C.A. Tobias, E.V. Benton, M.P. Capp, A. Chatterjee, M.R. Cruty, and R.P. Henke. Particle radiography and autoactivation. *Int. J. Radiat. Oncol.*, 1977. (Cité en page 68.)
- R. K. Tripathi, Francis A. Cucinotta, and John W. Wilson. Nasa technical paper 3621. *Biosystems*, 1997. (Cité en page 100.)
- Maurice Tubiana, Dietrich Averbeck, Michel Bourguignon, Jean Bourthis, Jean-Jacques Cassiman, Jean-Marc Cosset, Vincent Favaudon, Monique Gardès-Albert, Théodore Girinski, Patrick Gourmelon, Sylvie Helfre, Eric Lartigau, Roland Masse, Maurice Tubiana, and André Wambersi. *Radiobiologie, radiothérapie et radioprotection : bases fondamentales*. Hermann edition, 2008. (Cité en pages 11, 54 et 55.)
- V. F. Weisskopf and D. H. Ewing. On the yield of nuclear reactions with heavy elements. *Physics Review*, 57(6) :472–485, 1940. (Cité en pages 50, 51 et 93.)
- R.R Wilson. Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47, 1946. (Cité en page 21.)
- Taiga Yamaya, Taku Inaniwa, Shinichi Minohara, Eiji Yoshida, Naoko Inadama, Fumihiko Nishikido, Kengo Shibuya, Chih Fung Lam, and Hideo Murayama. A proposal of an open pet geometry. *Physics in Medicine and Biology*, 53 :757, 2008. (Cité en page 72.)
- Taiga Yamaya, Taku Inaniwa, Eiji Yoshida, Fumihiko Nishikido, Kengo Shibuya, Naoko Inadama, and Hideo Murayama. Simulation studies of a new ‘openpet’ geometry based on a quad unit of detector rings. *Physics in Medicine and Biology*, 54 :1223, 2009. (Cité en page 72.)
- Eiji Yoshida, Shoko Kinouchi, Hideaki Tashima, Fumihiko Nishikido, Naoko Inadama, Hideo Murayama, and Taiga Yamaya. System design of a small openpet prototype with 4-layer doi detectors. *Radiological Physics and Technology*, 5 :92–97, 2012. (Cité en pages 12 et 72.)
- S. Zefkili, M. Tomsej, P. Aletti, F. Bidault, A. Bridier, V. Marchesi, and S. Marcié. Recommandations pour un protocole d’assurance qualité de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d’intensité des cancers de la tête et du cou. *Cancer/Radiothérapie*, 8, 2004. (Cité en pages 11, 60 et 63.)
- James F. Ziegler, Jochen P. Biersack, and Matthias D. Ziegler. *SRIM, The Stopping and Range of Ions in Matter*. (Cité en pages 10 et 23.)

Résumé : Le cancer est aujourd'hui la première cause de mortalité en France, devant les pathologies cardio-vasculaires, si bien qu'il constitue un enjeu de santé publique majeur. Parmi les alternatives thérapeutiques actuellement pratiquées en milieu clinique, on compte l'ensemble des techniques de radiothérapie externe. L'hadronthérapie est une technique émergente de radiothérapie, caractérisée par des propriétés balistiques et biologiques compatibles avec la définition de protocoles cliniques et thérapeutiques hautement conformationnels. La précision balistique, c'est à dire la capacité à irradier un volume cible avec précision repose sur un ensemble de paramètres pouvant être entachés d'incertitudes et dont la quantification n'est pas toujours possible. Aussi, la mise en place de procédures de contrôles de l'irradiation devient indispensable à l'utilisation de cette technique de manière raisonnée et pertinente. Le contrôle balistique peut être réalisé par une technique d'imagerie biomédicale, la Tomographie par Emission de Positons (TEP), qui permet de mesurer la distribution de la radioactivité β^+ induite par le faisceau primaire. Les premiers résultats obtenus, tant sur le plan de la simulation que sur celui de l'instrumentation, ont permis de poser les jalons d'une méthodologie de mesure et d'analyse des données compatibles avec cette problématique de mesure en ligne. Des mesures réalisées auprès du centre protonthérapie d'Orsay, un des deux centres d'hadronthérapie français, et du grand accélérateur national d'ions lourds (GANIL) de Caen, ont permis de fournir une preuve de concept et d'initier un chantier visant à concevoir un détecteur suffisamment grand, qui sera exploité dans le cadre de protocoles cliniques déterminés.

Mots clés : Hadronthérapie, activité β^+ , contrôle balistique, Tomographie par Emission de Positron, simulation Monte Carlo

Abstract : Cancer remains the main cause of death in France which constitutes a major public healthcare issue. Among all therapeutic alternatives currently used in clinical routine there are all external radiation therapy technics. A new type of highly conformational radiation therapy, called hadrontherapy has been developed over almost 50 years. Balistic accuracy relies on a set of parameters which can be affected by different sources of uncertainties that remain hardly predictable. Therefore, this technic requires the definition of quality assurance (QA) procedures to prevent any deleterious health consequences for the patient. Such QA procedures can be achieved by measuring the induced β^+ activity by means of Positron Emission Tomography. The first results obtained by simulations and through different experiments performed on proton and carbon ion beams have lead to define a methodology of data acquisition and analysis compatible with in-beam QA of hadrontherapy treatments. Moreover, experiment performed at GANIL (carbon beam) and CPO Orsay (proton beam) have helped to initiate the construction of a larger detector which could be used within different clinical routine treatments.

Keywords : Hadrontherapy, β^+ activity, balistic control, Positron Emission Tomographie, Monte Carlo simulatio